

Congenital Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection

Konjenital İnsan İmmünyetmezlik Virusu (HIV) Enfeksiyonu

Nazan Dalgıç

Pediatric Infectious Diseases Department of Medicine,
Division of Infectious Diseases, Harvard Childrens' Hospital,
Boston, MA, USA

In the developed world, antiretroviral therapy (ART) administered to the mother during pregnancy and intrapartum and to the infant in the neonatal period has resulted in a reduction of the overall risk of vertical transmission of HIV to approximately 8%. In some settings, ART combined with cesarean section and a reduction in duration of ruptured membranes has resulted in a further lessening of risk to levels $\leq 2\%$. The pediatrician has a key role in prevention of mother-to-child transmission of HIV by identifying HIV-exposed infants whose mothers' HIV infection was not diagnosed before delivery, prescribing antiretroviral prophylaxis for these infants to decrease the risk of acquiring HIV infection, and promoting avoidance of HIV transmission through human milk. In addition, the pediatrician can provide care for HIV-exposed infants by monitoring them for early determination of HIV infection status and for possible short and long-term toxicities of antiretroviral exposure, providing chemoprophylaxis for *Pneumocystis pneumonia*, and supporting families living with HIV infection by providing counseling to parents or caregivers.

Key Words: Human immunodeficiency virus, mother-to-child transmission, diagnosis, treatment, follow-up

Gelişen dünyada, antiretroviral terapi'nin (ART) anneye hamilelik süresince ve intrapartum dönemde; yenidoğan bebeğe ise neonatal dönemde uygulanması anneden bebeğe HIV geçiş riskinin yaklaşık % 8' lere kadar düşmesine neden olmuştur. ART ile birlikte sezeryan doğumun tercih edilmesi ve doğumda membran rüptür süresinin kısaltılması gibi bazı uygulamalarla bu risk % 2'lerin altına kadar gerilemiştir. Çocuk hekimleri doğumdan önce HIV enfeksiyonu teşhisi konulmamış annelerin HIV' ne maruz kalmış bebeklerini teşhis ederek, bu bebeklere HIV enfeksiyonu riskini azaltmak için ART profilaksisi uygulayarak ve anne sütü ile HIV geçişinin önlenmesi için anne sütü ile beslenmemelerini sağlamak yolu ile anneden bebeğe HIV virüsü geçişinin önlenmesinde anahtar bir rolü üstlenirler. Ek olarak, çocuk hekimleri HIV'ne maruz kalmış bu bebeklerin ilerde oluşabilecek HIV enfeksiyonu açısından erken tanıya yönelik yakın takiplerini yaparak, ART tedavisi uygulanan çocukların uzun ve kısa dönemde oluşabilecek yan etkiler açısından izlenmesini sağlayarak, gereken durumlarda *Pneumocystis pnömonisi* için profilaksi uygulayarak ve çocuğun ailesine veya bakımını üstlenen kişilere onların HIV enfeksiyonu ile yaşamaları için danışım temin ederek HIV' ne maruz kalmış bu infantların bakımını sağlayabilirler.

Anahtar Sözcükler: İnsan immünyetmezlik virüsü, konjenital enfeksiyon, tanı, tedavi, izlem

VIROLOGY

HIV infection is caused by the human retrovirus HIV type I (HIV-1) and type II (HIV-2). HIV primarily attacks T-lymphocytes and macrophages, and its genomic

structure is more complex than that of many other viruses (1). HIV gains entry to cells when its envelope glycoproteins gp 120 and gp 41 bind with the CD4 receptor and a chemokine co-factor on the target cell surface. M-tro-

Received: 27.11.2006 • Accepted: 07.02.2007

Corresponding author

Nazan Dalgıç
Ekin Sokak No : 17/13 Yeşilyurt, İstanbul, 34149, Türkiye
Tel : +1 617 355 6832
Fax : +1 617 730 0911
E-mail adress : Nazan.Dalgic@childrens.harvard.edu

pic strains of HIV-1 require the CC chemokine receptor CCR5, while T-tropic strains require CXCR4, which is a member of the CXC chemokine family (2).

PATHOGENESIS

After they gain entry into the target cell, HIV virions are uncoated. Retroviral reverse transcriptase transcribes single-stranded viral RNA into linear double-stranded DNA (3). The viral DNA is then transported into the nucleus, where viral integrase splices the viral DNA into random sites in the host cell genome. Once integrated, the provirus hijacks the host cell's machinery to force the production of its own viral proteins. Unintegrated viral DNA may also accumulate in the cell; inactive provirus has been found in 0.1% to 13.5% of peripheral blood mononuclear cells, compared with viral messenger RNA, which is found in 0.002% to 0.25% of these cells (4). Latent provirus can be activated by the host cell's response to various antigens, mitogens, and cytokines, such as tumor necrosis factor (TNF), and the gene products of other viruses (5).

Both cell-mediated and humoral immunity are devastated by HIV infection. The dysfunction is slow but progressive, resulting in the depletion of CD4+ T-lymphocytes (2). Age-related changes in the number of the different subgroups have been revealed by flow cytometric analysis of lymphocyte subpopulations in healthy children (6). In another study, CD8+ counts did not differ significantly between HIV-infected and noninfected children younger than two years, but HIV-infected infants had depressed le-

vels of CD4+ cells (7). Other immune abnormalities include decreased lymphocyte proliferation in response to an antigen, polyclonal B cell activation resulting in hypergammaglobulinemia, and altered function of monocytes and neutrophils (8).

EPIDEMIOLOGY

Approximately 92% of Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) cases in children under 13 years of age in the United States in 2005 were attributed to perinatal transmission (9), but the actual rate of transmission from mother to child is low, under two percent, both in the United States and in other economically-developed countries. Fewer than 400 infants acquire HIV-1 annually from their mothers in the U.S. (10, 11). The reason for this is believed to be the implementation of widespread prenatal testing in wealthy countries. If the mother proves to be infected, measures are recommended to protect the fetus, including antiretroviral prophylaxis, elective cesarean section, and the avoidance of breastfeeding.

In contrast, more than 2000 HIV-infected infants are born annually in the rest of the world. It was estimated that there were approximately 2.3 million children (younger than 14 years) living with HIV-1 by the end of 2005 (12). More than 90 percent of children with HIV/AIDS live outside the U.S., Europe, and other highly developed nations. Clearly, the prevention of mother-child transmission represents a significant public health issue in the developing world (13). There isn't any data about children with HIV/AIDS live in Turkey.

TRANSMISSION

Mother-to-child transmission (MTCT) of HIV has been linked to the high levels of HIV RNA found in the mother; however, in rare instances, transmission can occur at very low viral loads (14-16). The risk of transmission is increased if the clinical stage of the mother's disease is advanced, if she has low CD4 levels, or if her membranes rupture more than 4 hours before delivery. Other risk factors include vaginal delivery, invasive procedures during delivery, and premature birth (9).

In a case-control sub-study evaluating the association between perinatal transmission and genital tract shedding of HIV-1 virus, a significantly higher risk of transmission was found in women receiving antiretroviral therapy (67% Zidovudine [ZDV] alone) for each one-log increase in mean titer of cervicovaginal lavage (CVL) HIV-1 DNA (17).

BREASTFEEDING AND HIV-1 TRANSMISSION

In an attempt to quantify the risks of breastfeeding, the data from nine international trials of mother to child transmission were recently evaluated (18). The risks of transmission associated with breastfeeding seen in this meta-analysis were estimated at 8.9 transmissions per 100 child-years of breastfeeding. Unfortunately, HIV transmission via breastfeeding is not well understood. Risk factors include maternal seroconversion during the lactation period, cracked or bleeding nipples, mastitis, and breast abscesses (9). There are also data suggesting that the risks of transmission increase when detectable levels of HIV-1 virus are found in maternal milk (19).

CLINICAL MANIFESTATIONS

When an infant presents with HIV/AIDS, it is vital to review the mother's medical history to determine whether the child has also been exposed to tuberculosis, syphilis, toxoplasmosis, hepatitis B or C, cytomegalovirus, or herpes simplex virus (20). Immunocompromised pregnant women may be susceptible to co-infections with such agents, or to the reactivation of latent infections (21). There is a need for comparative studies to determine transmission rates for these pathogens in infants whose mothers who are HIV-infected versus infants with mothers who are not HIV-infected.

DIAGNOSIS

Infants who may have been infected with HIV should be screened as early as possible to allow early initiation of antiretroviral therapy and adjunctive therapies (2). There are several methods of detecting the virus:

- **HIV-1 DNA polymerase chain reaction (PCR):** These assays detect HIV-1 DNA in peripheral blood mononuclear cells. A single DNA PCR assay has a sensitivity of 95% and specificity of 97% on samples collected from infants 1 to 36 months of age (1). For HIV-1 subtype B, which is the most common subtype in North America, the sensitivity of DNA PCR at 28 days of age is 96% and the specificity is approximately 99% (22). False negative DNA PCR assay results have been reported for infants infected with non-B subtype virus (23-25).
- **HIV-1 RNA assays (viral load):** There are several methods of de-

tecting viral RNA in the plasma. These include PCR, in vitro signal amplification nucleic probes (branched DNA, known as bDNA), and nucleic acid sequence-based amplification (NASBA). RNA assays tend to be at least as sensitive, or even more sensitive, than HIV-1 DNA PCR assays. They are also as specific (26, 27). The use of single-drug therapy with ZDV has not been shown to affect the sensitivity of HIV-1 RNA (27), but it is not known whether the use of other antiretroviral agents would alter the sensitivity of these tests. This assay may be used to diagnose HIV infection if the result is positive (10,000 copies/mL or greater) (1).

- **HIV-1 peripheral blood cell culture:** Virus isolation by culture is expensive, is available only in a few laboratories, requires up to 28 days for positive results. This test essentially has been replaced by DNA PCR assay (1).
- **HIV-1 immune complex-dissociated p24 antigen:** Because of its low sensitivity, HIV-1 p24 antigen is not recommended for diagnosis in infants (21).

After 12 months of age, serologic testing should be done to determine whether the child still retains the maternal HIV-1 antibodies that were transferred in *utero*. Children who remain antibody positive at 12 months of age should be tested again at 18 months. Loss of HIV-1 antibodies in a child whose HIV-1 DNA PCR test was previously negative confirms that the child is HIV-1 free. On the other hand, if the child has positive HIV-1 antibodies at 18 months of age or above, this indicates HIV-1 infection (28, 29).

TREATMENT

Once infection has been confirmed, a specialist in HIV/AIDS should be consulted to determine options for antiretroviral therapy (30, 31). The current recommendation is that infected children younger than 12 months who have immunologic abnormalities should be treated even if their HIV-1 RNA levels are low. Indeed, because of the risk of rapid disease progression, treatment with antiretrovirals should be considered even for infants who are asymptomatic and have no immunological abnormalities (32). It is currently impossible to predict which children will progress and which ones will not (30, 31).

Current recommendations for treatment of HIV infection are continuously updated by the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection and reflect the opinions of the Panel. For information on a diversity of recommendations from other experts and for the most up-to-date recommendations, the Panel summary statements can be viewed at <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.

PREVENTION

Despite dramatic declines, MTCT of HIV-1 continues to occur in the U.S. The Centers for Disease Control and Prevention estimated that 145 infected babies were born in 2004 (33). The reason for the continued infections is believed to be the lack of HIV testing due to inadequate pre-natal care in certain populations (9). Both the American College of Obstetricians and Gynecologists and CDC recommend that a second HIV test be repeated in the third tri-

mester for women who are known to have elevated risk for HIV infection (e.g., illicit drug use or a history of sexually transmitted disease). This recommendation also applies to women living in populations that have an elevated HIV prevalence among females of childbearing age (29, 34).

Three efficacious interventions to prevent MTCT of HIV exist: antiretroviral prophylaxis, cesarean section before labor and before ruptured membranes, and complete avoidance of breastfeeding (1).

Antiretroviral prophylaxis has been shown in multiple studies to be effective at preventing perinatal mother to child transmission of HIV-1, including those with low viral loads (i.e., less than 1,000 copies/mL) (14). ZDV alone administered to HIV-infected women with viral loads of fewer than 1,000 copies/mL has been shown to reduce perinatal HIV transmission to 1% (35). Therefore, it is recommended that all HIV-infected women receive prophylaxis during pregnancy with the Pediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG) 076 Study ZDV regimen alone, or, if maternal viral load is 1,000 copies/mL or greater, with combination therapy, followed by oral ZDV for 6 weeks to the infant. In addition, elective cesarean delivery is recommended if the maternal viral load is 1,000 copies/mL or greater near delivery. No long-term effects on women's health have been noted among U.S. women enrolled in the PACTG 076 trial in terms of disease progression, mortality, viral load, or ZDV resistance between randomized treatment and placebo groups (36). In some cases, a woman's HIV infection status will not be known

until labor and delivery. In that event, there are several measures that may be initiated to prevent perinatal transmission. Recent clinical trials suggest several efficacious intrapartum/postpartum regimens that include ZDV, lamivudine, and nevirapine alone or combination in short courses for the children of women who received no antiretroviral therapy during pregnancy (Table 2) (35, 37-39). In addition, ZDV should be prescribed to the neonate as soon as possible after delivery and then continued for 6 weeks. In such instances, other antiretroviral agents could be added to the postnatal ZDV regimen (10).

It should be noted that the mechanism of ZDV action is not fully understood. In the PACTG 076 study, transmission was reduced at all levels of maternal HIV-1 RNA, but only 17% of the reported effectiveness of the drug could be attributed to a ZDV-associated drop in viral load (40). Since ZDV was effective at reducing transmission even in mothers whose viral loads were low, these results suggest that both pre- and post-exposure prophylaxis of the infant during labor and delivery may confer protection (10). Several studies from the U.S. and Europe have shown that ZDV prophylaxis helps prevent perinatal transmission of HIV-1, regardless of the woman's viral load. A meta-analysis of the mother-to-child transmission risk factor data from seven of these found that transmission was significantly lower among 1,202 HIV-infected mothers with RNA viral loads of less than 1000 copies/mL at delivery among subjects who had been treated with ZDV (1% vs. 9.8% among untreated women) (14). Multivariate analysis also showed that transmission was lower with ZDV, independent

of cesarean delivery, birth weight, and CD4+ count. Therefore, ZDV prophylaxis should be given even to women with very low or undetectable viral load levels.

The goal should be to diagnose HIV infection early in pregnancy to allow interventions to prevent transmission. In the United States, antiretroviral drugs should be administered to HIV-infected women during pregnancy, labor, and delivery. Zidovudine should be given to all newborn infants as soon as possible after birth to decrease the likelihood of mother-to-child transmission of HIV, even if their mothers did not receive ZDV. The first-line regimen recommended in resource-limited settings is to administer ZDV as early as possible in the third trimester, plus one dose of NVP to the mother and to the infant (1).

Maternal Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) During the Antenatal Period

Because the level of HIV-1 RNA in the mother is strongly associated with the risk of perinatal HIV-1 transmission (15), the effects of maternal HAART have been investigated in several studies. For example, in a study performed in the United States, HIV-1 transmission was 20.0% (95% CI, 16.1% to 23.9%) for 396 women out of 1542 infected mothers who received no prenatal antiretroviral treatment (16). For those subjects who received ZDV alone, transmission was 10.4% (95% CI, 8.2% to 12.6%) for 710 women and 3.8% (95% CI, 1.1% to 6.5%) for 186 women who were given combination antiretroviral therapy without protease inhibitors. The transmission rate dropped to 1.2% (95% CI, 0 to 2.5%) for the 250 women who received combi-

nation antiretroviral therapy with protease inhibitors. Another variable investigated in this study was HIV-1 RNA level at delivery: the data showed that the transmission rate was 1.0% for less than 400 copies/mL; 5.3% for 400 to 3,499 copies/mL; 9.3% for 3,500 to 9,999 copies/mL; 14.7% for 10,000 to 29,999 copies/mL; and 23.4% for more than 30,000 copies/mL. The odds of transmission increased 2.4-fold (95% CI, 1.7 to 3.5) for every log₁₀ increase in viral load at the time of delivery. In multivariate analyses adjusting for maternal viral load, duration of therapy, and other factors, the OR for transmission for women who received combination therapy with or without protease inhibitors was 0.30 (95% CI, 0.09 to 1.02), and the OR for transmission for women who received monotherapy with ZDV was 0.27 (95% CI, 0.08 to 0.94). The levels of HIV-1 RNA at delivery and prenatal antiretroviral therapy were independently associated with transmission. The protective effect of therapy increased with the complexity and duration of the regimen, and maternal HAART was associated with the lowest rates of transmission.

Resistance Due to Antiretroviral Prophylaxis

An important area of concern is that the widespread use of antiretroviral prophylaxis to prevent perinatal HIV-1 could cause the spread of antiretroviral drug resistance, especially in the developing world. It only takes a single gene mutation to cause viral resistance to commonly used antiretroviral agents such as 3TC and NVP (41).

In a French study, 39% of women receiving ZDV/3TC for more than 4 weeks had genetic mutations

associated with 3TC resistance (the M184V mutation) at the time of labor and delivery (42). In the HIVNET 012 study, 19% of women receiving the single-dose NVP therapy at beginning of labor were found to have NVP-resistant mutations (the K103N mutation), but these mutations were no longer detectable 12 to 24 months after delivery (43). NVP resistance was seen in 46% of NVP-treated infants who later became infected, but the mutations disappeared by the age of 12 months. Since the mutations identified in the mother were different from those identified in the infant, no resistant strains were actually transmitted from mother to child. These data suggest that mutations may fade as drug pressure lessens, which would make the widespread transmission of NVP-resistant virus less likely. In a later study, mutations indicating resistance were detected 10 days after delivery in 32% of women who had received intrapartum NVP, and women who continued on NVP regimens after delivery were less likely to show evidence of suppression of the virus six months postpartum (44).

Non-antiretroviral interventions

Some investigations have been done of possible HIV/AIDS therapies that do not include antiretroviral regimens. The results have not been encouraging. For example, several trials conducted in sub-Saharan Africa established that washing of cervicovaginal mucosa with chlorhexidine and the use of 1% benzalkonium chloride vaginal suppositories does not result in a reduction of perinatal HIV-1 transmission (45-47). Because severe maternal vitamin A deficiency has been iden-

tified as a contributory factor to perinatal transmission in Africa (48), three randomized, controlled trials of vitamin A or other multivitamin administration were conducted in South Africa, Malawi, and Tanzania (49-51). However, they failed to show any reduction in perinatal HIV-1 transmission.

The prevention of new HIV infections in women of childbearing age remains a challenge in many areas of the world. The difficulty is often increased among adolescent girls who are members of minority races and/or ethnic groups. Prevention of unplanned pregnancy in adolescent women is a vital component of any plan to reduce perinatal HIV-1 transmission (52).

Prevention of Human Milk HIV-1 Transmission

Ever since 1985, when HIV was isolated from breast milk (53) and breastfeeding was associated with mother-to-child transmission of HIV (54), the CDC has recommended that women infected with the virus refrain from breastfeeding their infants (55). In the United States and other highly developed countries where safe alternatives to breast-feeding exist, this policy is easily implemented and economically feasible (1). In other parts of the world, however, studies have estimated that one third to one half of mother to child transmission of HIV is due to breastfeeding (56).

Antiretroviral prophylaxis with NVP for the breast-feeding infant offers protection against postnatal transmission. NVP has several properties that make it a powerful preventative measure during breastfeeding. It is highly lipop-

hilic, rapidly crosses the placenta, and easily enters human milk. It has a relatively long half-life, excellent bioavailability, and is generally well-tolerated (21). In a phase I/II trial (HIVNET 023) in South Africa and Zimbabwe, data have demonstrated that extended therapy with NVP is safe and effective. High plasma concentrations were obtained in children who received the drug daily or twice-weekly for the first 6 months after birth (57).

Scheduled cesarean delivery

Mother to child transmission can also be reduced by planned cesarean delivery. Several studies have shown that cesarean delivery before the onset of labor reduces HIV transmission to infants whose mothers received no ARV therapy during pregnancy or received only ZDV (58, 59). After these results were presented in 1998, rates of cesarean delivery among HIV-infected pregnant women in one large cohort study increased from 20 percent to 44 percent (60). However, it is not known whether cesarean delivery is associated with a significant reduction in transmission rates among women who have low HIV RNA levels (<1,000 copies/mL). The potential risks of surgery for such women may be greater than the uncertain benefit to their infants, particularly since the risk for HIV transmission during routine labor and delivery is less than two percent. The U.S. Public Health Service Task Force (USPHSTF) recommends that scheduled cesarean delivery be offered to women whose HIV RNA levels are greater than 1,000 copies/mL near the time of delivery (61).

FOLLOW-UP

Monitoring for Toxicity from Exposure to Antiretroviral Drugs in Utero and During Infancy

There is not a great deal of information available regarding adverse effects for infants exposed in *utero* to antiretroviral agents, and the data that do exist are conflicting (62, 63). Some studies suggest that combination antiretroviral therapy increases the risk of preterm birth problems during pregnancy (64). On the other hand, a review of pregnancy outcomes in seven studies of a total of 3266 HIV-1-infected women suggests that combination therapy is not associated with increased rates of preterm birth, low birth weight, low Apgar scores, or stillbirth (65).

Since anemia is the most common short-term adverse consequence associated with ZDV (62, 63), infants on ZDV regimens should receive a complete blood cell count at birth, at one month of age, and again at two months of age. Transient lactatemia also has been observed, but its significance is not well understood (66, 67). Mitochondrial dysfunction was described in 8 of 1754 (0.46%) uninfected infants in a French cohort who had been exposed in *utero* to ZDV with 3TC or to ZDV alone (68). Two of the children who were exposed to ZDV with 3TC developed severe neurological disease and died; 3 had mild-to-moderate symptoms (including a transient cardiomyopathy); and 3 were asymptomatic with transient abnormal laboratory findings, including high lactate concentration.

Because drug exposure can cause long-term adverse effects, infants should be examined at birth for

congenital anomalies and carefully assessed both at 6 months of age and at annual visits (69). In particular, follow-up assessments should include evaluation for the symptoms of mitochondrial toxicity. These indications tend to be varied and/or nonspecific, but serious signs of mitochondrial toxicity include encephalopathy, afebrile seizures or developmental delay, cardiac irregularities consistent with cardiomyopathy, and gastrointestinal symptoms attributable to hepatitis. Physicians should also perform a developmental assessment of infants who have been exposed to these drugs. If abnormalities suggestive of mitochondrial toxicity are observed, consultation with a specialist in this field should immediately be sought (21).

Immunizations

Infants who have been exposed to HIV-1 should receive all routine immunizations. If HIV-1 infection is confirmed, immunization guidelines for the HIV-1-infected child should be observed (1).

REFERENCES

1. American Academy of Pediatrics. Human Immunodeficiency Virus Infection. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, eds. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006: 378-401.
2. Maldonado YA. Acquired Immunodeficiency Syndrome in the Infant. In: Remington SS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ, eds. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 6th ed. Philadelphia, PA, IL: Elsevier Saunders; 2006: 667-692.
3. Panganiban AT. Retroviral DNA integration. *Cell* 1985;42:5-6.
4. Bagasra O, Hauptman SB, Lischner HW, et al. Detection of human immunodeficiency virus type 1 provirus in mononuclear cells by in situ polymerase chain reaction. *N Engl J Med* 1992;326: 1385-91.
5. Ho DD. Perspectives series: host/pathogen interactions. Dynamics of HIV-1 replication in vivo. *J Clin Invest* 1997;99:2565-7.
6. Erkeller-Yuksel FM, Deneys V, Yuksel B, et al. Age-related changes in human blood lymphocyte subpopulations. *J Pediatr* 1992;120:216-22.
7. McKinney RE, Jr., Wilfert CM. Lymphocyte subsets in children younger than 2 years old: normal values in a population at risk for human immunodeficiency virus infection and diagnostic and prognostic application to infected children. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:639-44.
8. Roilides E, Black C, Reimer C, et al. Serum immunoglobulin G subclasses in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:134-9.
9. Shetty AK, Maldonado Y. Advances in the prevention of perinatal HIV-1 transmission. *NeoReviews* 2005; 6: e12-e24.
10. Mofenson LM. Advances in the prevention of vertical transmission of human immunodeficiency virus. *Semin Pediatr Infect Dis* 2003;14:295-308.
11. Mofenson LM. Technical report: perinatal human immunodeficiency virus testing and prevention of transmission. Committee on Pediatric Aids. *Pediatrics* 2000;106:E88.
12. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. 2006 Report on the global AIDS epidemic. Available at: http://unaids.org/epidemic_update/index.html.
13. Shetty AK, Maldonado Y. Preventing mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 in resource-poor countries. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:553-5.
14. Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/ml. *J Infect Dis* 2001;183:539-45.
15. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. *N Engl J Med* 1999;341:385-93.
16. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29:484-94.
17. Tuomala RE, O'Driscoll PT, Bremer JW, et al. Cell-associated genital tract virus and vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1 in antiretroviral-experienced women. *J Infect Dis* 2003;187:375-84.
18. Coutoudis A, Dabis F, Fawzi W, et al. Late postnatal transmission of HIV-1 in breast-fed children: an individual patient data meta-analysis. *J Infect Dis* 2004;189:2154-66.
19. Fowler MG, Newell ML. Breast-feeding and HIV-1 transmission in resource-limited settings. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:230-9.
20. Hepatitis C virus infection. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics* 1998;101:481-5.
21. King SM. Evaluation and treatment of the human immunodeficiency virus-1-exposed infant. *Pediatrics* 2004;114: 497-505.
22. Dunn DT, Brandt CD, Krivine A, et al. The sensitivity of HIV-1 DNA polymerase chain reaction in the neonatal period and the relative contributions of intra-uterine and intra-partum transmission. *Aids* 1995;9:F7-11.
23. Kline NE, Schwarzwald H, Kline MW. False negative DNA polymerase chain reaction in an infant with subtype C human immunodeficiency virus 1 infection. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:885-6.
24. Haas J, Geiss M, Bohler T. False-negative polymerase chain reaction-based diagnosis of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 in children infected with HIV strains of African origin. *J Infect Dis* 1996;174:244-5.
25. Zaman MM, Recco RA, Haag R. Infection with non-B subtype HIV type 1 complicates management of established infection in adult patients and diagnosis of infection in newborn infants. *Clin Infect Dis* 2002;34:417-8.
26. Cunningham CK, Charbonneau TT, Song K, et al. Comparison of human immunodeficiency virus 1 DNA polymerase chain reaction and qualitative and quantitative RNA polymerase chain reaction in human immunodeficiency virus 1-exposed infants. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:30-5.
27. Young NL, Shaffer N, Chaowanachan T, et al. Early diagnosis of HIV-1-infected infants in Thailand using RNA and DNA PCR assays sensitive to non-B subtypes. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;24:401-7.
28. Guidelines for national human immunodeficiency virus case surveillance, including monitoring for human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 1999;48:1-27, 29-31.
29. Revised recommendations for HIV screening of pregnant women. *MMWR Recomm Rep* 2001;50(RR-19):63-85; quiz CE1-19a2-CE6-19a2.
30. Scott GB, Hutto C, Makuch RW, et al. Survival in children with perinatally

- acquired human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1989;321:1791-6.
31. Blanche S, Newell ML, Mayaux MJ, et al. Morbidity and mortality in European children vertically infected by HIV-1. The French Pediatric HIV Infection Study Group and European Collaborative Study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997;14:442-50.
 32. National Institutes of Health, Health Resources and Services Administration, Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Rockville, MD: AIDSinfo, National Institutes of Health; 2001. Available at: www.aidsinfo.nih.gov/guidelines.
 33. Center for Diseases Control and Prevention. HIV/AIDS Surveillance Report 2004; . 16: 1-46.
 34. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion on obstetric practice. Prenatal and perinatal human immunodeficiency virus testing: expanded recommendations. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2004. Report no.304.
 35. Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA, et al. Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomised controlled trial. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. *Lancet* 1999;353: 773-80.
 36. Bardeguez AD, Shapiro DE, Mofenson LM, et al. Effect of cessation of zidovudine prophylaxis to reduce vertical transmission on maternal HIV disease progression and survival. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32:170-81.
 37. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:1173-80.
 38. Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S, et al. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. Perinatal HIV Prevention Trial (Thailand) Investigators. *N Engl J Med* 2000;343:982-91.
 39. Dorenbaum A, Cunningham CK, Gelber RD, et al. Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission: a randomized trial. *Jama* 2002;288:189-98.
 40. Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, et al. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1996;335: 1621-9.
 41. Nolan M, Fowler MG, Mofenson LM. Antiretroviral prophylaxis of perinatal HIV-1 transmission and the potential impact of antiretroviral resistance. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:216-29.
 42. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *Jama* 2001;285:2083-93.
 43. Eshleman SH, Mracna M, Guay LA, et al. Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET 012). *Aids* 2001;15:1951-7.
 44. Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Le Coeur S, et al. Intrapartum exposure to nevirapine and subsequent maternal responses to nevirapine-based antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2004;351: 229-40.
 45. Biggar RJ, Miotti PG, Taha TE, et al. Perinatal intervention trial in Africa: effect of a birth canal cleansing intervention to prevent HIV transmission. *Lancet* 1996;347:1647-50.
 46. Gaillard P, Mwanyumba F, Verhofstede C, et al. Vaginal lavage with chlorhexidine during labour to reduce mother-to-child HIV transmission: clinical trial in Mombasa, Kenya. *Aids* 2001;15:389-96.
 47. Mandelbrot L, Msellati P, Meda N, et al. 15 Month follow up of African children following vaginal cleansing with benzalkonium chloride of their HIV infected mothers during late pregnancy and delivery. *Sex Transm Infect* 2002;78: 267-70.
 48. Fowler MG, Simonds RJ, Roongpisuthipong A. Update on perinatal HIV transmission. *Pediatr Clin North Am* 2000;47:21-38.
 49. Coutsooudis A, Pillay K, Spooner E, et al. Randomized trial testing the effect of vitamin A supplementation on pregnancy outcomes and early mother-to-child HIV-1 transmission in Durban, South Africa. South African Vitamin A Study Group. *Aids* 1999;13:1517-24.
 50. Kumwenda N, Miotti PG, Taha TE, et al. Antenatal vitamin A supplementation increases birth weight and decreases anemia among infants born to human immunodeficiency virus-infected women in Malawi. *Clin Infect Dis* 2002;35:618-24.
 51. Fawzi WW, Msamanga G, Hunter D, et al. Randomized trial of vitamin supplements in relation to vertical transmission of HIV-1 in Tanzania. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23:246-54.
 52. Mofenson LM. Successes and challenges in the perinatal HIV-1 epidemic in the United States as illustrated by the HIV-1 Serosurvey of childbearing women. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:422-5.
 53. Thiry L, Sprecher-Goldberger S, Jonckheer T, et al. Isolation of AIDS virus from cell-free breast milk of three healthy virus carriers. *Lancet* 1985;2:891-2.
 54. Ziegler JB, Cooper DA, Johnson RO, et al. Postnatal transmission of AIDS-associated retrovirus from mother to infant. *Lancet* 1985;1:896-8.
 55. Recommendations for assisting in the prevention of perinatal transmission of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus and acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1985;34:721-6, 731-2.
 56. Datta P, Embree JE, Kreiss JK, et al. Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1:

- report from the Nairobi Study. *J Infect Dis* 1994;170:1134-40.
57. Mastroiacovo P, Mazzone T, Botto LD, et al. Prospective assessment of pregnancy outcomes after first-trimester exposure to fluconazole. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1645-50.
58. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1—a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. The International Perinatal HIV Group. *N Engl J Med* 1999;340:977-87.
59. Caesarean section and risk of vertical transmission of HIV-1 infection. The European Collaborative Study. *Lancet* 1994; 343:1464-7.
60. Dominguez KL, Lindgren ML, D'Almada PJ, et al. Increasing trend of Cesarean deliveries in HIV-infected women in the United States from 1994 to 2000. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33:232-8.
61. US Department of Health and Human Services, Public Health Service. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. Washington, DC: US Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2005. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGL.pdf>.
62. Mofenson LM, Munderi P. Safety of antiretroviral prophylaxis of perinatal transmission for HIV-infected pregnant women and their infants. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:200-15.
63. Exposure to antiretroviral therapy in utero or early life: the health of uninfected children born to HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32:380-7.
64. Lorenzi P, Spicher VM, Laubereau B, et al. Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects. Swiss HIV Cohort Study, the Swiss Collaborative HIV and Pregnancy Study, and the Swiss Neonatal HIV Study. *Aids* 1998;12:F241-7.
65. Tuomala RE, Shapiro DE, Mofenson LM, et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. *N Engl J Med* 2002;346:1863-70.
66. Alimenti A, Burdge DR, Ogilvie GS, et al. Lactic acidemia in human immunodeficiency virus-uninfected infants exposed to perinatal antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:782-9.
67. Giaquinto C, De Romeo A, Giacomet V, et al. Lactic acid levels in children perinatally treated with antiretroviral agents to prevent HIV transmission. *Aids* 2001;15:1074-5.
68. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999;354:1084-9.
69. American Academy of Pediatrics. Human Immunodeficiency Virus Infection. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, eds. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006: 378-401.
70. Maldonado YA. Acquired Immunodeficiency Syndrome in the Infant. In: Remington SS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ, eds. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 6th ed. Philadelphia, PA, IL: Elsevier Saunders; 2006: 667-692.
71. Panganiban AT. Retroviral DNA integration. *Cell* 1985;42:5-6.
72. Bagasra O, Hauptman SP, Lischner HW, et al. Detection of human immunodeficiency virus type 1 provirus in mononuclear cells by in situ polymerase chain reaction. *N Engl J Med* 1992;326:1385-91.
73. Ho DD. Perspectives series: host/pathogen interactions. Dynamics of HIV-1 replication in vivo. *J Clin Invest* 1997;99:2565-7.
74. Erkeller-Yuksel FM, Deneys V, Yuksel B, Hannet I, Hulstaert F, Hamilton C, et al. Age-related changes in human blood lymphocyte subpopulations. *J Pediatr* 1992;120:216-22.
75. McKinney RE, Jr., Wilfert CM. Lymphocyte subsets in children younger than 2 years old: normal values in a population at risk for human immunodeficiency virus infection and diagnostic and prognostic application to infected children. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11:639-44.
76. Roilides E, Black C, Reimer C, et al. Serum immunoglobulin G subclasses in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:134-9.
77. Shetty AK, Maldonado Y. Advances in the prevention of perinatal HIV-1 transmission. *NeoReviews* 2005; 6: e12-e24.
78. Mofenson LM. Advances in the prevention of vertical transmission of human immunodeficiency virus. *Semin Pediatr Infect Dis* 2003;14:295-308.
79. Mofenson LM. Technical report: perinatal human immunodeficiency virus testing and prevention of transmission. Committee on Pediatric Aids. *Pediatrics* 2000;106:E88.
80. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. 2006 Report on the global AIDS epidemic. Available at: http://unaids.org/epidemic_update/index.html.
81. Shetty AK, Maldonado Y. Preventing mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 in resource-poor countries. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:553-5.
82. Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/ml. *J Infect Dis* 2001;183:539-45.
83. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehler ER, et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. *N Engl J Med* 1999;341:385-93.
84. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29:484-94.

85. Tuomala RE, O'Driscoll PT, Bremer JW, et al. Cell-associated genital tract virus and vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1 in antiretroviral-experienced women. *J Infect Dis* 2003;187:375-84.
86. Coutoudis A, Dabis F, Fawzi W, et al. Late postnatal transmission of HIV-1 in breast-fed children: an individual patient data meta-analysis. *J Infect Dis* 2004;189:2154-66.
87. Fowler MG, Newell ML. Breast-feeding and HIV-1 transmission in resource-limited settings. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:230-9.
88. Hepatitis C virus infection. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics* 1998;101:481-5.
89. King SM. Evaluation and treatment of the human immunodeficiency virus-1-exposed infant. *Pediatrics* 2004;114:497-505.
90. Dunn DT, Brandt CD, Krivine A, et al. The sensitivity of HIV-1 DNA polymerase chain reaction in the neonatal period and the relative contributions of intra-uterine and intra-partum transmission. *Aids* 1995;9:F7-11.
91. Kline NE, Schwarzwald H, Kline MW. False negative DNA polymerase chain reaction in an infant with subtype C human immunodeficiency virus 1 infection. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:885-6.
92. Haas J, Geiss M, Bohler T. False-negative polymerase chain reaction-based diagnosis of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 in children infected with HIV strains of African origin. *J Infect Dis* 1996;174:244-5.
93. Zaman MM, Recco RA, Haag R. Infection with non-B subtype HIV type 1 complicates management of established infection in adult patients and diagnosis of infection in newborn infants. *Clin Infect Dis* 2002;34:417-8.
94. Cunningham CK, Charbonneau TT, Song K, et al. Comparison of human immunodeficiency virus 1 DNA polymerase chain reaction and qualitative and quantitative RNA polymerase chain reaction in human immunodeficiency virus 1-exposed infants. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:30-5.
95. Young NL, Shaffer N, Chaowanachan T, et al. Early diagnosis of HIV-1-infected infants in Thailand using RNA and DNA PCR assays sensitive to non-B subtypes. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;24:401-7.
96. Guidelines for national human immunodeficiency virus case surveillance, including monitoring for human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 1999;48:1-27, 29-31.
97. Revised recommendations for HIV screening of pregnant women. *MMWR Recomm Rep* 2001;50(RR-19):63-85; quiz CE1-19a2-CE6-19a2.
98. Scott GB, Hutto C, Makuch RW, et al. Survival in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1989;321:1791-6.
99. Blanche S, Newell ML, Mayaux MJ, et al. Morbidity and mortality in European children vertically infected by HIV-1. The French Pediatric HIV Infection Study Group and European Collaborative Study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997;14:442-50.
100. National Institutes of Health, Health Resources and Services Administration, Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Rockville, MD: AIDSinfo, National Institutes of Health; 2001. Available at: www.aidsinfo.nih.gov/guidelines.
101. Center for Diseases Control and Prevention. HIV/AIDS Surveillance Report 2004; 16:1-46.
102. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion on obstetric practice. Prenatal and perinatal human immunodeficiency virus testing: expanded recommendations. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2004. Report no.304.
103. Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA, et al. Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomised controlled trial. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. *Lancet* 1999;353:773-80.
104. Bardeguet AD, Shapiro DE, Mofenson LM, et al. Effect of cessation of zidovudine prophylaxis to reduce vertical transmission on maternal HIV disease progression and survival. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32:170-81.
105. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:1173-80.
106. Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S, et al. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. Perinatal HIV Prevention Trial (Thailand) Investigators. *N Engl J Med* 2000;343:982-91.
107. Dorenbaum A, Cunningham CK, Gelber RD, et al. Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission: a randomized trial. *Jama* 2002;288:189-98.
108. Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, et al. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:1621-9.
109. Moodley D, Moodley J, Coovadia H, et al. A multicenter randomized controlled trial of nevirapine versus a combination of zidovudine and lamivudine to reduce intrapartum and early postpartum mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 2003;187:725-35.
110. Guay LA, Musoke P, Fleming T, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised tri-

- al. *Lancet* 1999;354:795-802.
111. Efficacy of three short-course regimens of zidovudine and lamivudine in preventing early and late transmission of HIV-1 from mother to child in Tanzania, South Africa, and Uganda (Petra study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;359:1178-86.
112. Leroy V, Karon JM, Alioum A, et al. Twenty-four month efficacy of a maternal short-course zidovudine regimen to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in West Africa. *Aids* 2002;16:631-41.
113. Nolan M, Fowler MG, Mofenson LM. Antiretroviral prophylaxis of perinatal HIV-1 transmission and the potential impact of antiretroviral resistance. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:216-29.
114. Treat 3 Million by 2005 Initiative. Treating 3 Million by 2005: Making It Happen: The WHO and UNAIDS Global Initiative to Provide Antiretroviral therapy to 3 Million People With HIV/AIDS in Developing Countries by the End of 2005. World Health Organization Web site. Available at: <http://www.who.int/3by5/publications/documents/en/3by5 StrategyMakingItHappen.pdf>.
115. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rakawicz C, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *Jama* 2001;285:2083-93.
116. Eshleman SH, Mracna M, Guay LA, et al. Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET 012). *Aids* 2001;15:1951-7.
117. Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Le Coeur S, et al. Intrapartum exposure to nevirapine and subsequent maternal responses to nevirapine-based antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2004;351:229-40.
118. Biggar RJ, Miotti PG, Taha TE, et al. Perinatal intervention trial in Africa: effect of a birth canal cleansing intervention to prevent HIV transmission. *Lancet* 1996;347:1647-50.
119. Gaillard P, Mwanyumba F, Verhofstede C, et al. Vaginal lavage with chlorhexidine during labour to reduce mother-to-child HIV transmission: clinical trial in Mombasa, Kenya. *Aids* 2001;15:389-96.
120. Mandelbrot L, Msellati P, Meda N, et al. 15 Month follow up of African children following vaginal cleansing with benzalkonium chloride of their HIV infected mothers during late pregnancy and delivery. *Sex Transm Infect* 2002;78:267-70.
121. Fowler MG, Simonds RJ, Roongpisuthipong A. Update on perinatal HIV transmission. *Pediatr Clin North Am* 2000;47:21-38.
122. Coutoudis A, Pillay K, Spooner E, et al. Randomized trial testing the effect of vitamin A supplementation on pregnancy outcomes and early mother-to-child HIV-1 transmission in Durban, South Africa. South African Vitamin A Study Group. *Aids* 1999;13:1517-24.
123. Kumwenda N, Miotti PG, Taha TE, et al. Antenatal vitamin A supplementation increases birth weight and decreases anemia among infants born to human immunodeficiency virus-infected women in Malawi. *Clin Infect Dis* 2002;35:618-24.
124. Fawzi WW, Msamanga G, Hunter D, et al. Randomized trial of vitamin supplements in relation to vertical transmission of HIV-1 in Tanzania. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23:246-54.
125. Mofenson LM. Successes and challenges in the perinatal HIV-1 epidemic in the United States as illustrated by the HIV-1 Serosurvey of childbearing women. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158: 422-5.
126. Thiry L, Sprecher-Goldberger S, Jonckheer T, et al. Isolation of AIDS virus from cell-free breast milk of three healthy virus carriers. *Lancet* 1985;2:891-2.
127. Ziegler JB, Cooper DA, Johnson RO, et al. Postnatal transmission of AIDS-associated retrovirus from mother to infant. *Lancet* 1985;1:896-8.
128. Recommendations for assisting in the prevention of perinatal transmission of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus and acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1985;34:721-6, 731-2.
129. Datta P, Embree JE, Kreiss JK, et al. Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: report from the Nairobi Study. *J Infect Dis* 1994;170:1134-40.
130. Mastroiacovo P, Mazzone T, Botto LD, et al. Prospective assessment of pregnancy outcomes after first-trimester exposure to fluconazole. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1645-50.
131. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1--a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. The International Perinatal HIV Group. *N Engl J Med* 1999;340:977-87.
132. Caesarean section and risk of vertical transmission of HIV-1 infection. The European Collaborative Study. *Lancet* 1994;343:1464-7.
133. Dominguez KL, Lindegren ML, D'Almada PJ, et al. Increasing trend of Cesarean deliveries in HIV-infected women in the United States from 1994 to 2000. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;3:232-8.
134. US Department of Health and Human Services, Public Health Service. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. Washington, DC: US Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2005. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGL.pdf>.
135. Mofenson LM, Munderi P. Safety of antiretroviral prophylaxis of perinatal transmission for HIV-infected pregnant women and their infants. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:200-15.
136. Exposure to antiretroviral therapy in utero or early life: the health of uninfected children born to HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32:380-7.

- 137.Lorenzi P, Spicher VM, Laubereau B, et al. Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects. Swiss HIV Cohort Study, the Swiss Collaborative HIV and Pregnancy Study, and the Swiss Neonatal HIV Study. *Aids* 1998;12:F241-7.
- 138.Tuomala RE, Shapiro DE, Mofenson LM, et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. *N Engl J Med* 2002;346:1863-70.
- 139.Alimenti A, Burdge DR, Ogilvie GS, et al. Lactic acidemia in human immunodeficiency virus-uninfected infants exposed to perinatal antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:782-9.
- 140.Giaquinto C, De Romeo A, Giacomet V, et al. Lactic acid levels in children perinatally treated with antiretroviral agents to prevent HIV transmission. *Aids* 2001;15:1074-5.
- 141.Blanche S, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999; 354:1084-9.
- 142.Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents. Supplement: Safety and Toxicity of Individual Antiretroviral Agents in Pregnancy. Rockville, MD: 2002.Available at: www.aidsinfo.nih.gov/guidelines.

on-line dergi

Hakemli dergilerin tüm
editöryal süreçleri için...

www.iris-interaktif.com +90 (312) 447 16 79

 **iris** *interaktif*

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi 5. Sınıf Öğrencilerinin Ağız-Diş Sağlığı Durumları ve Günlük Ağız-Diş Bakım Alışkanlıkları

Oral-Dental Health Status and Daily Oral Self Care Behaviour of 5th Class Medical Students of Ankara University

Fusun Yaşar¹, Deniz Çalışkan², Ayşe Yıldız²

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp AD, Ankara
²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD, Ankara

Amaç: Çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi 5. sınıf öğrencilerinin ağız-diş sağlığı (ADS) durumları, günlük ağız bakım alışkanlıkları ve etkili olan faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kesitsel tipte planlanan çalışmada 2002-2003 eğitim yılında beş günlük halk sağlığı stajı yapan 224 öğrenciden 197'sine (%87.9) bir anket formu uygulanmış, ağız ve diş muayeneleri yapılmış, DMFT indeksleri hesap edilmiştir. İstatistiksel değerlendirmede χ^2 ve ortalamalar arası fark analizi kullanılmıştır.

Bulgular: Araştırma kapsamında ele alınan tıp öğrencilerinde çürük, dolgulu, eksik diş ve DMFT puan ortalaması sırasıyla, 2.72, 2.20, 0.69 ve 5.6'dır. En sık kullanılan günlük ağız bakım yöntemi diş fırçalamasıdır. Öğrencilerin %69.6'sı günde 2 ve üzeri sayıda diş fırçalamaktadır. İstatistik analizde günde iki ve üzeri sayıda diş fırçalama alışkanlığının yaş, cinsiyet, anne eğitimi, ilk diş fırçalamaya başlama yaşı ve öğün aralarında şekerli gıda tüketme alışkanlığı ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Düzenli diş fırçalama alışkanlığı ile çürük, dolgulu, eksik diş varlığı ve DMFT skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Sonuç ve Öneriler: Çalışmada tıp öğrencilerinin ADS düzeyleri beklenenden daha kötü olarak değerlendirilmiştir. Üniversitelerde ADS ile ilgili müfredata yapılacak katkıların yanı sıra ADS ile ilgili özel koruma-kontrol programlarının başlatılmasının uygun olacağı sonucuna varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Ağız Diş Sağlığı, Tıp öğrencileri, Diş Fırçalama, DMFT indeks

Objective: The aim of this study is to determine the oral-dental health status and oral self-care behaviour of the 9-10th semester students of the University of Ankara, Faculty of Medicine.

Materials and Methods: This cross-sectional study was conducted during 2003 academic year in a public health clerkship program. In this five-day's program, the oral examinations of 197 of 224 students were performed by a clinical dentist using a questionnaire form and the DMFT index was calculated. Chi-square test was performed for the statistical evaluation.

Results: The means of decayed, filled, missing teeth and DMFT values were 2.72, 2.20, 0.69 and 5.6, respectively. Tooth brushing was the first way of the daily oral self-care method. Most of the students (%69.6) brushed their teeth two or more times daily. The statistic analyses showed that, this habit was associated with the age groups, gender, mother's education level, age at first tooth brushing and intake of sweets between main meals. There was no statistically significant association between tooth brushing habits and the decayed, filled, missed teeth and DMFT value.

Conclusion: Oral-dental health status and tooth brushing habits of the medical students were found to be lower than the expected level. Therefore, a specific oral health program must be introduced in the university.

Key Words: Oral-Dental health, medical students, tooth brushing, DMFT index

Başvuru tarihi: 04.05.2006 • Kabul tarihi: 07.02.2007

İletişim

Dt. Fusun Yaşar
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp AD
Tel : (312) 595 66 97
E-posta adresi : zehtiye2004@yahoo.com

Ağız ve diş sağlığı (ADS) sorunları çok yaygın olmasının yanı sıra hemen hemen tamamı önlenemeyen, davranışsal risk faktörleri ile ilişkili sağlık sorunlarıdır (1,2). Dünya genelinde ADS'nı geliştirmeye yükseltmeye yönelik programların, politikaların geliştirilmesi yönünde büyük çabalar söz konusudur (1,2). ADS'nın korunmasında sağlık profesyonelleri özellikle ADS hizmet sunucuları, diş hekimleri, birinci basamak hekimleri ve halk sağlığı uzmanları önemli rol almaktadır. Diş hekimleri ve diğer hekimler genel ADS konularında danışmanlık vermede usta olmalı, günlük ağız ve diş bakımı, temizliğin yapılması, ADS'nın geliştirilmesinde bireye ve topluma yol göstermeli, bireysel korunma önlemlerinin yaşam boyu devamlılığını sağlamada uzun dönemde destekleyici-motive edici olmalıdırlar. Ayrıca bu gruplar erken tanı hizmeti de sunmalıdır (1, 2). Koruyucu amaçlı bu izlem ve muayenelerde temel bireysel koruyucu davranışların kazandırılması konusu göz önünde bulundurulmalıdır (3, 4). Sağlık profesyonellerinin ADS ile ilgili teorik bilgi düzeylerine yönelik çok sayıda çalışma olmasına karşın, özellikle tıp doktorlarının ve tıp fakültesi öğrencilerinin bireysel davranışları, ADS düzeyleri konusunda çalışmaların sınırlı olduğu görülmektedir (3-15).

Türkiye'de temel ADS müdahalelerini diş hekimleri uygulamaktadır. Ülkemizde 20,000 diş hekimi olduğu bunların %70'inin özel sektörde çalıştığı bilinmektedir (16). Tıp fakültesi müfredatında ADS'na çok sınırlı yer veriliyor olmasına karşılık (17), ADS hizmetleri birinci basamak sağlık hizmeti sunan ekibin görevleri içinde yer almakta, hekime ve ekibine tedavi hizmetleri dışında diğer ADS hizmetlerini yürütme görevi verilmektedir (18). Hekim adayları tıp öğrenci-

lerinin ADS konusunda bireysel bilgi düzeyleri ve davranışlarının gelecekte hastalarında ADS'nı koruma ve geliştirme yönündeki uygulamalarını etkileyeceği düşünülmektedir. Bu nedenle çalışmada tıp öğrencilerinin ADS ile ilgili bireysel korunma davranışlarının ve ADS düzeylerinin saptanması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kesitsel tipte planlanan çalışma 2002-2003 eğitim döneminde AÜTF'nde yürütülmüştür.

Çalışma Grubu ve Süreci: Araştırma evreni olarak Halk Sağlığı AD'nda 5 işgünlük staj programına katılan 5. sınıf tıp öğrencileri (n=224) alınmıştır. Staj programında ADS ile ilgili Halk Sağlığı AD diş hekimi tarafından 1 saatlik bir teorik, 1 saatlik uygulamalı bir program yürütülmüştür. Bu programdan önce öğrencilere 3 bölümden oluşan bir anket formu uygulanmıştır. Anketin ilk bölümünde öğrencilerin tanımlayıcı özellikleri (yaş, cinsiyet, anne-baba eğitim durumu, evde ya da yurtda kalma durumu, günlük öğün sayısı ve öğünler arasında şeker/çikolata/karbonatlı içecek tüketme sıklığı), ikinci bölümünde ADS ile ilgili bireysel korunma davranışları (günlük ağız bakım yöntemi, diş fırçalama sıklığı, ilk diş fırçalamaya başlama yaşı, diş fırçalamayı öğreten kişi, diş fırçasını değiştirme sıklığı, ilk ağız ve diş muayenesine gitme yaşı), üçüncü bölümde ise öğrencilerin kendi değerlendirmeleri ile ADS durumları (çürük, dolgulu, çekilmiş diş sayıları, ADS sorunu varlığı) yer almıştır. Anket uygulamasını takiben öğrenciler AÜTF Halk Sağlığı AD Diş Sağlığı Ünitesinde bir diş hekimi tarafından muayene edilmiştir. Bu ilk tarama muayenesinde ço-

zümlenmesi mümkün olan problemler çözümlenirken daha ileri tanı ve tedavi olanağı gerektiren hallerde öğrenciler AÜ Sağlık Kültür Spor Dairesi Başkanlığı Diş Ünitesine ve Diş Hekimliği Fakültesine yönlendirilmiştir. Çalışmanın yürütüldüğü dönemde 27 devamsız öğrenci nedeniyle 224 kişiden 197'sine (%87.9) ulaşılmıştır. DMFT (D "Decayed=Çürük", M "Missing=Çürük" nedeniyle çekilmiş, F "Filled=Dolgulu" T "Tooth=Diş) indeksi, kişi başına düşen çürük ve sonuçlarını göstermektedir. Araştırmada katılımcıların radyolojik olarak gömülü 3. molar (20 yaş) dişlerinin tespiti yapılamaması sözel bildirim ile çekilmiş 20 yaş dişlerinin tespitinin güvenilir olmaması nedeniyle 20 yaş dişleri dışlanmıştır (19).

Çalışma öncesinde AD Başkanlığından gerekli izinler alınmıştır. Aynı şekilde çalışma öncesinde öğrencilere çalışma konusunda bilgi verilerek katılımları için sözlü onamları alınmıştır. Anket ön denemesi çalışma bir önceki eğitim yılında Halk Sağlığı AD'nda staj yapan 5. sınıf öğrencisi 16 kişi üzerinde yapılmıştır. Veriler gözlem altında anket yöntemini takiben yapılan muayene sonrasında elde edilerek, veri girişi EPI-Info, veri analizi SPSS paket programında yapılmıştır.

İstatistik değerlendirme:

Tek yönlü değerlendirmede X^2 analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyini değerlendirilmede $p < 0.05$ sınır olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma kapsamında ele alınan 197 öğrencinin yaş ortalaması 22.71 ± 1.28 olup (aralık 21-29), %51.8'i erkektir. Erkek öğrencile-

Tablo 1. Araştırmaya Katılan Tıp Fakültesi 5. Sınıf Öğrencilerinin Kendi Bildirimleri ile Muayene Sonucu Belirlenen Ağız ve Diş Sağlığı Durumlarının Karşılaştırılması (Ankara, 2003)

Ele Alınan Faktör	Kendi Bildirimleri İle Ortalama±St.Sapma	Muayene ile Ortalama±St.Sapma	p değeri
Çürük Diş Sayısı	0.93±1.33	2.72±2.89	<0.0001
Dolgulu Diş Sayısı	2.14±2.15	2.20±0.19	>0.05
Eksik Diş Sayısı	0.67±1.06	0.69±1.13	>0.05

rin yaş ortalaması (22.97±1.32) kız öğrencilerden daha yüksektir (22.42±1.17) (F=9.46 p<0.01).

Yapılan muayene sonucunda öğrencilerin %72.6'sının en az bir çürük dişi olduğu, %65.5'inin dolgulu, %65.0'nin ise en az bir eksik dişi olduğu saptanmıştır. Ortalama çürük, dolgulu, eksik diş sayıları ve DMFT indeksinden elde ettikleri puanları sırasıyla 2.72, 2.20, 0.69, 5.6'dır.

Öğrencilerin kendi değerlendirmeleri ile çürük, dolgulu, eksik diş sayıları ve DMFT puan ortalamaları ile muayene sonrasında elde edilen ortalamalar Tablo 1'de verilmiştir. Öğrencilerin çürük diş sayılarını doğru olarak değerlendiremediği görülmüştür (p<0.0001). Çürük diş saptama açısından taramanın yararı %68.6 olarak hesap edilmiştir. Bir diğer deyişle, çalışmada 86 öğrenci yeni/eski çürük dişi bulunmadığını belirtmiştir, bu

öğrencilerden sadece 27'sinde gerçekten çürük diş olmadığı muayene ile gösterilirken, 59 öğrencinin farkında olmadığı/yeni saptanan çürüğü olduğu tespit edilmiştir.

DMFT puanı öğrencilerin %21.3'ünde 0, %38.1'inde 1 ile 5 arasında, %25.4'ünde 6 ile 10 arasında, %8.6'sında 11 ile 15 arasında ve %6.6'sında ise 15'in üzerindedir.

Çalışma grubunda yalnızca 1 kişi günlük ağız bakımı yapmadığını, 3 kişi de su ile çalkalama yaptığını belirtmiştir. Öğrencilerin büyük çoğunluğu (%69.6) günde iki ve daha fazla kez dişlerini floridli diş macunları ile fırçaladığını belirtmiştir (Tablo 2).

Diş fırçalamaya ilk başlama yaşı ortalaması 7.82±3.39 (aralık: 2-18, tepe değeri: 6) olup, diş fırçalamayı öğreten kişi %45.1 ile ebeveynlerdir.

Tablo 3'de diş fırçalama alışkanlığı ile bazı faktörlerin karşılaştırması yapılmıştır. Yaş azaldıkça, kızlarda, anne eğitim düzeyi yükseldikçe, ilk diş fırçalama yaşı küçüldükçe, diş fırçalamayı öğreten kişinin ebeveyni olması durumunda ve öğünler arasında şekerli gıda tüketme alışkanlığı olanlarda diğer gruplara göre daha yüksek oranlarda günde iki ve üzeri sayıda diş fırçalama alışkanlığı olduğu ve bu farkların da istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmada ele alınan tıp fakültesi öğrencilerinin %72.6'sında çürük, %65.5'inde dolgulu, %65.0'ında eksik diş varlığı tespit edilmiştir. Aynı sıra ile ortalama sayılar 2.72, 2.20, 0.69'dur. DMFT indeksinden elde edilen puan ortalaması ise 5.6 olarak bulunmuştur. Türki-

Tablo 2. Araştırmaya Katılan Tıp Fakültesi 5. Sınıf Öğrencilerinin Kendi Bildirimleri ile Günlük Ağız Bakım Davranışları (Ankara, 2003)

Günlük Ağız Bakım Davranışları	n	%
Günlük Ağız Bakım Yöntemleri		
Ağız Bakımı Yapmadığını belirten	1	0.5
Sadece su ile çalkalama	3	1.5
Sadece diş fırçalama	179	90.9
Diş Fırçalama+yardımcı ağız bakım ürünleri ile çalkalama, gargara yapma	14	7.1
Diş Fırçalama Sıklığı		
Diş Fırçaladığını belirten	4	2.0
Günde 1 kez	56	28.4
Günde 2 kez	117	59.4
Günde 2den fazla	20	10.2
TOPLAM	197	100.0

Tablo 3. Araştırmaya Katılan Tıp Fakültesi 5. Sınıf Öğrencilerinin Düzenli Diş Fırçalama Sıklıkları ve Bazı Faktörlerle İlişkisi (Ankara, 2003)

Değişkenler	Diş Fırçalama Sıklığı			X ² ve p değeri
	Günde bir kez n (%)	Günde iki ve üzeri n (%)	Toplam n (%)**	
Yaş Grubu				
21-22	20(20.6)	77(79.4)	97(50.3)	X ² = 11.04 p<0.0001
23-24	27(33.3)	54(66.7)	81(42.0)	
25 +	9(60.0)	6(40.0)	15(7.7)	
Cinsiyet				
Erkek	43(43.4)	56(56.6)	99(51.3)	X ² = 11.04 p<0.0001
Kız	13(13.8)	81(86.2)	94(48.7)	
Annenin Eğitim Durumu				
5 yıl ve altında	26(40.0)	39(60.0)	65(33.7)	X ² = 5.74 p<0.01
5 yılın üzerinde	30(23.4)	98(76.6)	128(66.3)	
Babanın Eğitim Durumu				
5 yıl ve altında	8(47.1)	9(52.9)	17(8.8)	X ² = 2.97 p>0.05
5 yılın üzerinde	48(27.3)	128(72.7)	176(91.2)	
Kaldığı Yer				
Ailesi ile birlikte	17(20.5)	66(79.5)	83(43.0)	X ² = 5.58 p>0.05
Arkadaşları ile birlikte	23(35.9)	41(64.1)	64(33.2)	
Yurtta	9(39.1)	14(69.5)	23(11.9)	
Diğer***	7(30.4)	16(69.6)	23(11.9)	
Günlük Öğün Sayısı				
2 ve altında	30(29.7)	71(70.3)	101(52.3)	X ² = 0.04 p>0.05
3 ve üstünde	26(28.3)	66(71.7)	92(47.7)	
Öğünler Arası Şekerli Gıda/Çukolata/Karbonatlı İçecek Tüketimi				
Hiç	12(50.0)	12(50.0)	24(12.4)	X ² = 5.85 p<0.01
Bazen veya sık	44(26.0)	125(74.0)	169(87.6)	
Diş Fırçalamaya Başlama Yaşı				
6 yaş ve öncesi	8(13.1)	53(86.9)	61(31.6)	X ² = 9.33 p<0.01
6 yaştan sonra	30(35.7)	54(64.3)	54(68.4)	
Diş Fırçalamayı Öğreten Kişi				
Ebeveyn	12(13.8)	75(86.2)	87(45.1)	X ² = 10.30 p<0.01
Öğretmen	15(39.5)	23(60.5)	38(54.9)	
Kendi Değerlendirmesi ile Günlük Diş Fırçalama Alışkanlığı				
Düzensiz	27(61.4)	17(38.6)	44(22.8)	X ² = 28.95 p>0.0001
Düzenli	29(19.5)	120(80.5)	149(77.2)	
Diş Fırçası Yenileme Sıklığı				
6 ay veya daha sık	47(30.5)	107(69.5)	154(79.8)	X ² = 1.15 p>0.05
6 aydan seyrek	8(21.6)	29(78.4)	37(20.2)	
İlk Ağız ve Diş Muayenesine Gitme Yaşı				
12 yaş ve öncesinde	28(25.9)	80(74.1)	108(56.0)	X ² = 1.92 p>0.05
12 yaştan sonra	12(38.7)	19(61.3)	31(44.0)	
DMFT-puanı				
0	12(29.3)	29(70.7)	41(21.2)	X ² = 0.59 p>0.05
≤5	23(31.9)	49(68.1)	72(37.3)	
≥6	21(29.0)	59(73.8)	80(41.5)	
TOPLAM	56(28.4)	137(71.6)	193*(100.0)	

*Diş fırçalama alışkanlığı olmadığını belirten 4 kişi analize dahil edilmemiştir.

**Verilen yanıtlar üzerinden sütun yüzdesi, diğerleri satır yüzdesidir.

***Diğer akrabalarının yanında kalanlar.

ye'de genel popülasyonda ADS düzeyi oldukça düşüktür. Türk Diş Hekimleri Birliği'nin 2004 yılı verilerine göre diş çürüğü prevalansı tüm yaş gruplarında oldukça yüksek düzeydedir. Diş çürüğü prevalansı süt dişleri için 6 yaş grubunda %88, kalıcı dişlenmenin tamamlandığı 12 yaş grubunda %84, 30-35 yaş grubunda %97 olarak bildirilmektedir (16). Genel popülasyon ile karşılaştırma yapıldığında beklendiği gibi tıp öğrencilerinin ADS düzeyleri daha iyi kabul edilebilir. Ancak diğer ülkelerde benzer gruplar ile yapılan çalışmalarda yüksek eğitim alan, tıp ya da diş hekimliği öğrencisi akranları ile karşılaştırma yapıldığında ADS sorun sıklığının daha yüksek olduğu söylenebilir (5-7, 12). Çalışma sonuçları diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında, araştırmaya katılan Türk tıp öğrencilerinin 5.6 olarak bulunan DMFT ortalaması İngiltere'de birinci yıl diş hekimliği öğrenci grubunda 2.8 (10), İspanyol tıp öğrencilerinde 4.33 (15), Moğolistan diş hekimliği öğrencilerinde 5,0 (4), Norveçli yetişkinlerde 5,1 (20) İspanyol 5,9 (15) ve Meksikalı diş hekimliği öğrencilerinde 8,9 (9) olarak bildirilmektedir. Diş hekimliği öğrencilerinin dolgu diş sayılarının tıp öğrencilerinden de ve diğer gruplardan da daha yüksek olduğu bildirilmekte ve bu durum tanı-tedavi olanaklarına ulaşma kolaylığından kaynaklandığı belirtilmektedir (4, 6, 7, 15).

Öğrencilerin kendi bildirimleri ile çürük diş sayılarını tam-doğru olarak bilmedikleri görülmüştür. Bu bulgu, kendi bildirimlerine dayalı olarak yapılan bazı tarama yöntemlerinin tıp öğrenci grubunda bile doğru sonuçlar vermeyeceği şeklinde yorumlanmıştır. Literatürde özellikle üniversite öğrencilerine ve sağlık profesyonellerine yönelik bu tür kendi bildirimlerine dayalı taramaların yapılabilece-

ği ya da ADS durumunu belirlemede bir yöntem olarak kullanılabilmesi yönünde geliştirilen bir ölçek de söz konusudur(21).

Öğrencilerin %98.0'ı günde en az bir kez, %69.6'sı günde en az iki kez diş fırçaladığını belirtmiştir(16). Ülkemizde genel popülasyonda iki ve üzeri sayıda diş fırçalayanların yüzdesi %26.0 olarak bildirilmektedir. Çalışma kapsamında ele alınan tıp fakültesi öğrencilerinin diş fırçalama yüzdesi, sevindirici bir bulgu olarak, genel popülasyonun üzerindedir. On sekiz ülkeyi kapsayan bir çalışmada üniversite öğrencilerinin çoğunun (%97.7) bu çalışmaya benzer yüzdede, günde en az bir kez diş fırçaladığı tespit edilmiştir (22). Tıp ve diş hekimliği öğrencileri üzerinde yürütülen diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında, bu çalışmada elde edilen günde iki ve üzeri sayıda diş fırçalama yüzdesinin aslında oldukça düşük olduğu görülmüştür (3, 4, 6, 12, 14). Diş sorunlarını azaltmak için günde en az iki kez düzenli fırçalama önerilmektedir (13, 14). Çalışma grubunda etkin diş fırçalama yüzdesi %69,6'dır. Tek başına diş fırçalama, diş sorunlarını azaltmada yeterli değildir; beraberinde şeker/çikolata/karbonatlı içecek tüketimi de azaltılmalıdır (13, 14, 22-25).

Günde iki ve üzeri sayıda diş fırçalama yüzdesinin 20-21 yaş grubunda, kızlarda, anne eğitim düzeyi 5 yılın üzerinde olanlarda, ilk diş fırçalama yaşı 6 yaş ve altında olgularda, diş fırçalama öğretene kişinin ebeveyni olması durumunda ve öğünler arasında şekerli gıda tüketenlerde diğer gruplara göre yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 3). Literatürde genel olarak kız öğrencilerin erkeklere göre daha yüksek oranlarda olumlu sağlık davranışları olduğu (6, 11, 14, 26-28), şekerli gıdaların ve karbonatlı

içecek tüketiminin diş sorunlarını artırdığı (13, 14, 22-25) bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda şeker tüketiminin öğünler arasında tüketimi ile fırçalama arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiştir. Bu durum grubun tıp öğrencisi olması, dolayısı ile şekerli gıda tüketimini takiben diş fırçalama konusunda daha duyarlı olmasına bağlanmıştır. Anne eğitiminin aslında sosyoekonomik düzey göstergelerinden biri olarak pek çok faktörü etkileyebileceği düşünülmektedir. Ama özellikle eğitilmiş annelerin çocuklarına daha iyi bir ADS eğitimi yapacağı erken dönemde diş fırçalama başlatmaları ve daha sonrasında da çocuklarının ADS konusunda daha duyarlı davranacakları şeklinde yorumlanmıştır.

Tıp öğrencilerinin ADS bilgi düzeyleri ve ADS sorunlarının farkında olmaları hiç şüphesiz aldıkları tıp eğitimi ile de ilişkilidir. Bu çalışmadan önce yaptığımız bir diğer çalışma ile ülkemizde tıp eğitimi müfredatı içerisinde ADS konusu üzerine eğilmiş ve okullar arasında farklılıklar olmakla birlikte ADS konusuna genel olarak oldukça sınırlı düzeyde yer verildiği görülmüştür (17). Bu nedenle tıp öğrencilerinin ADS durum ve davranışlarının temel belirleyicilerinin aile olduğu yani çocukluk döneminde atıldığı görülmüştür. Bu durum temel bireysel temizlik kurallarının çok küçük yaşlarda ailede başlatılmasının kalıcılığı artırdığının bir göstergesidir. Ancak tıp eğitiminin de özellikle çocukluk döneminde bu doğru davranışları yeterli düzeyde elde edememiş ya da önemini kavramamış olan gençlere bir olumlu katkısının olması gerekmektedir. Eğer 5 yılda aldıkları sağlık eğitimi tıp öğrencisinin kendi sağlığını koruma ve geliştirme davranışlarını kazandıramaz ise onlar nasıl topluma doğru sağlık davranışlarını kazandıracaklar? Bu soru üzerinde önemle

durulmalıdır. Tıp fakültesi müfredatı tıp öğrencisinin sağlıkla ilgili doğru davranışlar edinme ve doğru davranışları sürdürme konusunda geliştirilmelidir. Bu bulgular ışığında; tıp fakültesinde ağız sağlığı ve sağlıklı davranış kazanma vb. konularında yoğun çaba sarf edilmesi gerekmektedir. Geleceğin sağlık profesyonelleri olacak hekim adayların ADS konusundaki bilgi ve davranışları onlara başvuran bireylere ve topluma örnek olmaktadır (29).

SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışma kapsamında ele alınan tıp öğrencilerinin çürük diş sayılarını tam

doğru şekilde bilmedikleri, etkin (günde iki ve üzeri sayıda) diş fırçalamanın yaygın olduğu (%69.6) tespit edilmiştir. Cinsiyet, anne eğitim düzeyi ve öğrenler arası şekerli gıda tüketimi diş fırçalama alışkanlığında önemli belirleyici olduğu görülmüştür. Çalışma grubumuz tüm tıp fakültesi öğrencilerini temsil etmekle birlikte, seçilmiş bu grubun ADS ile ilgili davranışlarını değerlendirmede önemli olduğu düşünülmektedir. Sağlıkla ilgili bireysel korunma önlemleri alma durumunu; yaş, cinsiyet, eğitim seviyesi, kentleşme ve sosyoekonomik düzey gibi faktörler etkilemektedir. Bu çalışma da göstermiştir ki, üniversite eğitimi almakta olan çoğu orta ve yüksek sosyoekonomik düzeye sahip olan bir grupta ADS ile ilgili

davranışlar beklenen düzeyin altında kalmıştır. Ülkemizde ADS ile ilgili koruyucu davranışların geliştirilmesi konusunda üniversite düzeyinde bile hala yapılması gerekenler olduğu görülmektedir. Üniversitelerin öğrencilerine sundukları sağlık hizmetinin bir parçası olarak ADS hizmetleri yürütülmektedir. Ancak bu hizmetler daha çok restoratif tedaviler düzeyindedir. Üniversiteler öğrencilerinin sağlığını koruyucu ve geliştirici bir içerikte okul sağlığı hizmeti sunmalıdır. Bu çerçevede üniversitelerde ADS korunma-kontrol programları başlatılarak, birincil, ikincil, üçüncül korunma önlemleri alınarak ADS yükseltilebilir. ADS'nın genel sağlığın en önemli parçalarından birisi olduğu unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Gelbier S, Robinson P. Dental public health. in Detels R, McEwen J, Beaglehole R, Tanaka H. (eds) Oxford Textbook of Public Health Fourth Edition, Oxford University Press, 2002, pp1329-1348.
2. Peterson EP. The World Oral Health Report 2003: Continuous Improvement of Oral Health in The 21st Century-The Approach of the WHO Global Oral Health Programme. Community Dent Oral Epidemiol 2003; 31 (Suppl.1):3-24.
3. Rimondini L, Zolfanelli B, Bernardi F, et.al. Self-Preventive Oral Behaviour in an Italian University Student Population. J Clin Periodontol 2001; 28: 207-211.
4. Tseveenjav B, Vehkalahti M, Murtomaa H. Preventive practice of Mongolian Dental Students. Eur J Dent Educ 2002; 6: 74-78.
5. Güngör K, Tüter G, Bal B. Eğitim Düzeyi ile Ağız Sağlığı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. G.Ü. Dişhek. Fak. Dergisi 1999;16 : 21-25.
6. Yılmaz AB, Ceylan G, Yanıkoğlu N, ve ark. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Öğrencilerinde Ağız Sağlığı Çalışması ve Diş Hekimliği Eğitiminin Ağız Sağlığına Etkisinin Araştırılması. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi 1997; 7:36-39.
7. Paksoy CS, Cebeci ARİ. Diş Hekimliği Öğrencilerinde Diş Sağlığı Düzeyinin Bite Weing Radyograflarla Değerlendirilmesi. Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi 1991; 18: 345-350.
8. Checchi L, Daprile G, Gatto MRA, et.al. Gingival Recession and Tooth-Brushing in Italian School of Dentistry: a pilot study. J Clin Periodontol 1999; 26: 276-280.
9. Banderas-Tarabay JA, Zacarías-D'Oleire IG, Garduño-Estrada R, et.al, Electrophoretic analysis of whole saliva and prevalence of dental caries. A study in Mexican Dental Students Archives of Medical Research 2002; 33: 499-505.
10. Kwan S, Williams SA. The Dental Health of First-Year Dental Student in Leeds, UK, Over a Period of 16 Years. Caries Res 1996; 30: 267.
11. Polychronopoulou A, Kawamura M, Athenasouli T. Oral Self-Care Behavior Among Dental School Students in Greece. J Oral Sci. 2002; 44: 73-8.
12. Özdemir A, Kansu AR, Işimer Y. Askeri Tıp Fakültesi Öğrencilerinde Periodontal Sağlığın Değerlendirilmesi. GATA Bülteni 1995; 37: 84-87.
13. Al-Ansari J, Honkala E, Honkala S. Oral Health Knowledge And Behavior Among Male Health Science College Students In Kuwait. BMC Oral Health 2003; 3: 1-6.
14. Al-Hussaini R, Al-Kandari M, Hamadi T, et.al. Dental Health Knowledge, Attitudes and Behaviour among Students at the Kuwait University Health Science Centre. Med Princ Pract 2003; 12: 260-265.
15. Cortes FJ, Nevot C, Ramon JM, et.al. The Evolution of Dental Health in Dental Students at University of Barcelona. J Dent Educ 2002; 66(10): 1203-8.
16. <http://www.tdb.org.tr/istatis.html> (erişim tarihi 11.09.2004)
17. Çalışkan D, Yaşar F, Tunçbilek A. A.Ü.T.F. 9-10 Sömestre Öğrencilerinin Ağız Ve Diş Sağlığı Konusunda Bilgi Düzeyleri. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2002; 55: 2: 27-32.
18. TC. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinin Yürütülmesine Dair Yönerge. Ankara, 2001, sayfa:56.
19. <http://dentistry.ankara.edu.tr/~tedavi/indexler.doc> (erişim tarihi 1.09.2004)
20. Astrøm AN. Comparative Risk Judgements for Oral Health Hazards among Norwegian adults: a Cross Sectional study. BMC Oral Health 2002; 2: 1-7.

21. Masalu JR, Astrom AN. Applicability of an Abbreviated Version of the Oral Impacts on Daily Performances (OIDP) Scale For Use Among Tanzanian Students. *Community Dent Oral Epidemiol* 2003; 31: 7-14.
22. Andrew S, Wardle J. Locus of Control and Health Behaviour Revisited: A Multivariate Analysis of Young Adults From 18 Countries. *Br J Psychol* 2001; 92: 4: 659-72.
23. Astrom AN, Masalu JR. Oral Health Behavior Patterns Among Tanzania University Students: A Repeat Cross-Sectional Survey. *BMC Oral Health* 2001; 1: 2: 1-7.
24. Moazzez R, Smith BGN, Barlett DW. Oral Ph And Drinking Habit During Ingestion of Carbonated Drink in A Group of Adolescent with Dental Erosion. *Journal Of Dentistry* 2000; 28: 395-397.
25. Nunn J. Nutrition And Dietary Challenges in Oral Health. *Nutrition* 2001; 17: 426-427.
26. Maes L, Lievens J. Can The School Make A Difference? A Multilevel Analysis Of Adolescent Risk And Health Behaviour. *Soc.Sci.Med.*2003; 56: 517-529.
27. Neumark-Sztainer D, Story M, Toporoff E, et.al. Covariates of Eating Behaviours with Other Health-Related Behaviours among Adolescent. *Journal Of Adolescent Health* 1997; 20: 450-458.
28. Eijkman MAJ. Dental Health Education: From Education To Informed Decision Making. *Patient Education And Counseling* 2001; 42: 101-104.
29. Nanakom S, Osaka R, Chusilp K, et.al. Gender Differences in Health-related Practices among University Students in Northeast Thailand. *Asia Pac J Public Health* 1999; 11: 10-5.

e-Eğitim

Eğitim almak, derslerinizi internet üzerinden yayınlamak için, bilgisayarınızın başına geçmeniz yeterli...

www.iris-interaktif.com +90 (312) 447 16 79



Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi Uygulanan Çocuk Hastalarda Peritoneal Fibrozis Gelişiminde Erken Tanı

Early Diagnosis Of Peritoneal Fibrosis In Children Treated By Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis

Talia İleri, Oğuz Söylemezoğlu, Ozan Özkaya, Sevim Gönen, Necla Buyan

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Amaç: Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) uygulanan hastalarda zamanla mezotelial hücre kaybı ve bunun sonucunda gelişebilecek peritoneal fibrozis nedeni ile tedavi devam ettirilememektedir. Periton zarı değişikliklerini değerlendirmek için pratik yöntemlerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Hastalar ve Yöntem: Bu çalışmada SAPD hastalarında serum ve diyalizatta CA125 ve prokollajen III düzeyleri ölçülerek mezotel hücrelerindeki değişimi değerlendirmek amaç edinildi. Klinik yönden stabil ve yaş ortalaması 8,6 ± 6,2 yıl olan onaltı hasta çalışmaya dahil edildi. Serum ile diyalizatta tedavi başlangıcında ve 12 ay sonrasında CA125 ve prokollajen III düzeyleri ölçüldü. Hastaların periton geçirgenliğini değerlendirmek amacıyla aynı dönemlerde peritoneal eşitleme testi (PET) yapıldı.

Bulgular: Diyaliz başlangıcı ve 12. ayında serum prokollajen III düzeyleri sırasıyla 15,45 ± 2,95 mg/L ve 15,52 ± 2,28 mg/L, diyalizatta ise 36,18±7,84 mg/L ve 39,4±18,0 mg/L bulundu (p>0.05). Serum CA125 düzeyleri diyaliz başlangıcında 13,91±3,26 U/ml iken bir yıl sonrasında 9,25±3,21 U/ml ölçüldü (p>0.05). Diyalizat CA125 düzeyleri ise birinci dönemde 15,86±4,13 U/ml olarak ölçülürken ikinci dönemde 6,43±2,69 U/ml düzeyine düştü ve aradaki farkın anlamlı olduğu saptandı (p<0.05).

Sonuç: Ortalama izlem süresinin 1.2 yıl olduğu çalışmada hiçbir hastada ultrafiltrasyon yetersizliği gözlenmedi. Periton fiziolojisinde önemli rol alan mezotel hücrelerinin miktarını değerlendirmek amacıyla ölçülen CA125 düzeyinin tedavinin 12. ayında diyalizatta anlamlı olarak azalması hastalarımızda henüz ultrafiltrasyon miktarına yansımamakla birlikte zamana bağlı olarak mezotel hücrelerinin etkilendiğine dikkat çekmektedir. Uzun süreli izlem ile yapılacak çalışmalarla CA125 ve prokollajen III düzeylerinin rollerinin daha net aydınlatılacağı ve erken tanı sonucunda alınacak önlemlerle tedavi etkinliğinin korunmasına katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Sürekli ayaktan periton diyalizi, kanser antijen 125, prokollajen III, peritoneal fibrozis, mezotel hücreleri

Aim: The present study is aimed to give an insight to mesothelial changes occur during continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) in children.

Materials and Methods: Cancer antigen 125 (CA125) and procollagen III provide a way to study the mesothelial cells and peritoneal fibrotic process. For this purpose we measured CA125 and procollagen III prospectively in serum and dialysate of children who were under the CAPD treatment. Sixteen clinically stable CAPD patients with a mean age of 8,6±6,2 year were included in this study. CA125, and procollagen III were measured in serum and dialysates of patients in the initiation of CAPD and then 12 months after the treatment. In all patients a peritoneal equilibrium test (PET) was performed to determine the peritoneal permeability. Median follow-up time was 1.2 year and during this time no patient developed ultrafiltration failure.

Results: Serum procollagen III levels were 15,45±2,95 mg/L and 15,52± 2,28 mg/L, where dialysate levels were 36,18±7,84 mg/L and 39,4±18,0 mg/L respectively (p>0.05) in patients before and 12 months after treatment. At the beginning CA125 serum levels were 13,91±3,26 U/ml and 12 months after CAPD levels were 9,25±3,21 U/ (p>0.05). However dialysate CA125 levels decreased from 15,86±4,13 U/ml to 6,43±2,69 U/ml 12 months after treatment (p<0.05).

Conclusion: A decrease in CA125 considered as an alarming sign for the changes of mesothelial cells. Although there was slight increase in the procollagen III levels in dialysate as predictors of fibrosis, CA125 decrease may be the earliest sign for peritoneal fibrosis in our time limited study.

Key words: Continuous ambulatory peritoneal dialysis, cancer antigen 125, procollagen III, peritoneal fibrosis, mesothelial cells

Running title: SAPD uygulanan hastalarda peritoneal fibrozis

Başvuru tarihi: 11.01.2007 • Kabul tarihi: 25.03.2007

İletişim

Talia İleri
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı, 06100 Ankara
Tel : (312) 595 64 02
E-posta adresi : taliaileri@yahoo.com

Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD), ilk uygulandığı 1978 yılından bu yana giderek artan sıklıkta kullanılan bir tedavi yöntemidir. Periton boşluğunu oluşturan periton zarı, mezotel adı verilen tek katlı, visseral yüzeyi villuslarla kaplı mezengiyal kaynaklı skuamöz epitel tabakası ile örtülüdür. Periton diyalizinde, karın boşluğuna yerleştirilen kateter aracılığıyla steril diyaliz solüsyonunun periton boşluğuna verilmesi sonrasında konsantrasyon farkı ile toksinlerin plazmadan diyaliz sıvısına geçmesi sağlanır. Uygulama kolaylığı, hemodiyaliz kadar yoğun alet ve ekip gerektirmemesi ve çocuk yaş grubuna rahat uygulanabilmesi tercih edilme nedenlerinin başında gelmektedir (1-3). Glukozun ozmotik ajan olarak kullanılmasıyla hidrostatik basınca bağlı olarak suyun periton zarının diğer tarafına (kapillerlerden periton boşluğuna) sızmasına ultrafiltrasyon (UF) denir. Kronik periton diyalizinin önemli sorunlarından biri, zaman içinde ultrafiltrasyon yetersizliğinin gelişmesidir. Ultrafiltrasyon miktarı, periton zarı geçirgenliğinin bir göstergesidir. SAPD süresince diyaliz amaçlı kullanılan periton zarı, işlem sırasında kullanılan hiperozmotik, hiperglisemik ve asidik solüsyonların olumsuz etkilerine maruz kalır (4-6). SAPD uygulamasında zamanla gelişen peritoneal fibrozis diyaliz etkinliğinin progresif olarak azalması ile sonuçlanır. Kullanılan diyaliz sıvıları ozmotik amaçlı farklı konsantrasyonlarda elektrolit ve glukoz içermekte olup laktat veya bikarbonat bazlı olabilmektedir (7). Diyaliz sıvısına sürekli maruz kalma sonucunda zamanla peritoneal mezotelyumda hasar meydana gelir ve periton zarı fonksiyonu bozulabilir (5,8). Yüksek ozmolariteye ek olarak, ısı regülasyonu sırasında açığa

çıkan glukoz yıkım ürünleri, düşük pH, geçirilen peritonit atakları, karın operasyonları, intraperitoneal ilaç uygulamaları zamanla periton zarının fonksiyonlarını olumsuz yönde etkiler (9,10,11). Bütün bu etkenlerin sonucunda tedavinin etkinliğinin azalması, solid transportunun sağlanamaması, ultrafiltrasyon yetersizliğinin gelişmesi ile hastaların hemodiyaliz tedavisine geçmesi gerekebilir (4,6,12).

Kanser Antijen 125 (CA125) 220 kDa ağırlığında olan bir glikoproteindir. Çölemik epitelden kaynaklanan hücrelerden sentezlenebilmektedir. Dolayısıyla çölemik epitelden kaynaklanan mezotelyal hücreler de CA125 sentezlerler (13). Sitokin salgılaya yetenekleriyle lokal savunma mekanizmasında rol alan, adezyonun gelişimini engelleyen aktivatörleri salgılayan mezotel hücreleri, aynı zamanda periton transportunda da görev alırlar. Diyalizat CA125 düzeyinin ölçümü periton fonksiyonunu değerlendirmede yararlı olmaktadır. Yapılan çalışmalar tek sentez kaynağı olan mezotel hücre sayısı ile periton sıvısındaki CA125 konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermektedir (8,14).

Uzun dönem diyaliz hastalarında periton zarının mezotel tabakasında kollajen birikimi nedeniyle fibrozis gözlenir ve mikro damarların sayısında artış, vasküler media tabakasında fibrozis ve ekstrasellüler matrikste hyalinizasyon ile ortaya çıkan bu durum ultrafiltrasyon yetersizliğinin en önemli nedenidir. Yapılan deneysel çalışmalarda peritonit süresince ve sonrasında iyileşme döneminde granülasyon dokusunun oluşumunda matriks makromolekülleri, hyaluronik asit, proteoglikan ve kollajen

sentezinde artışın önemli rol oynadığı gösterilmiştir (15,16). SAPD hastalarında dolaşımda ve diyalizatta prokollajen III seviyesindeki değişiklikler ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır (16-18).

Bu çalışma, SAPD hastalarında tedavinin etkinliğinde önemli rolü olan mezotelyal hücre kaybı ve bunun sonucunda gelişebilecek peritoneal fibroze erken tanı konulabilmesi amacıyla yapılmıştır. Hastalarda diyaliz başlangıcı ve birinci yılda serum ve periton diyaliz sıvısında CA125 ve prokollajen III düzeylerinin ölçümü, eş zamanlı peritoneal eşitlenme testi (PET) yapılarak periton fonksiyonu hakkında bilgi edinilmesi amaçlanmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM

SAPD uygulanmakta olan ve yaş ortalaması 8.6 ± 6.2 yıl olan 16 çocuk hasta çalışmaya alındı. Çalışma yapılması için etik kurul onayının alınmasını takiben hastalardan diyaliz başlangıcında ve bir yıl sonrasında serum ve diyalizat örnekleri alındı. Bu süre içerisinde iki hasta yaşamını yitirmesi, bir hasta da böbrek transplantasyonu uygulanması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı.

Hastaların %62'si % 1.36'lık diyaliz sıvısı kullanmaktaydı. Diğer hastalar ise günde 4 kere yapılan diyaliz değişimini 3 kez %1.36, bir kez %2.27'lik diyaliz sıvısı ile yapmaktaydı. Bütün hastalara peritoneal geçirgenliği değerlendirmek amacı ile aynı dönemlerde peritoneal eşitlenme testi (PET) uygulandı (19).

Çalışma grubunda, serum ve diyalizatta SAPD başlangıcında ve tedavinin 12. ayında CA125 ve pro-

kollajen III düzeyleri ölçüldü. SAPD hastalarından alınan kan örnekleri 3000 devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serum örneği -80°C ' de saklanarak toplu halde çalışıldı. Periton boşluğunda 6 saatlik bekleme sonrasında boşaltılan periton diyaliz sıvısından alınan örnekler -80°C ' de saklandı ve çalışma toplu olarak yapıldı.

CA 125 ölçümünde solid faz kemiluminesan enzim immünoetik assay yöntemiyle çalışan 'Immulate automated analyzer' (IMMULITE 2000 OM-MA, Diagnostic Products Corporation, ABD) kullanıldı. Prokollajen III ölçümü ise Radioimmünoassay tekniğine dayanan PIIINP kiti (The Orion Diagnostica Procollagen PIIINP I²⁵, Finlandiya) ile yapıldı.

İstatiksel Değerlendirme

Çalışmada değerlendirilen serum ve diyalizat CA125 ve prokollajen III düzeylerinin diyaliz başlangıcı ve birinci yıl sonunda elde edilen değerleri arasındaki farklılık "eş yapma *t testi*" (Paired Comparison *t test*) ile karşılaştırıldı. CA125 ve prokollajen III düzeyleri ile peritoneal

eşitlenme testi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacı ile korelasyon katsayıları hesaplandı. Araştırma sonuçları "Statistical Package for Social Sciences (SPSS / PC 11.0" paket program kullanılarak analiz edildi. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma (SD) olarak verildi ve $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Ca 125

Diyaliz başlangıcında serum CA125 ortalaması 13.91 ± 3.26 U/ml, birinci yılda serum ise 9.25 ± 3.21 U/ml olup iki dönem arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Periton diyaliz sıvısı CA125 ortalaması başlangıçta 15.86 ± 4.13 U/ml, diyalizin birinci yılında 6.43 ± 2.69 U/ml bulundu ve bu iki dönem arasında yapılan karşılaştırmada anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.05$) (Şekil 1).

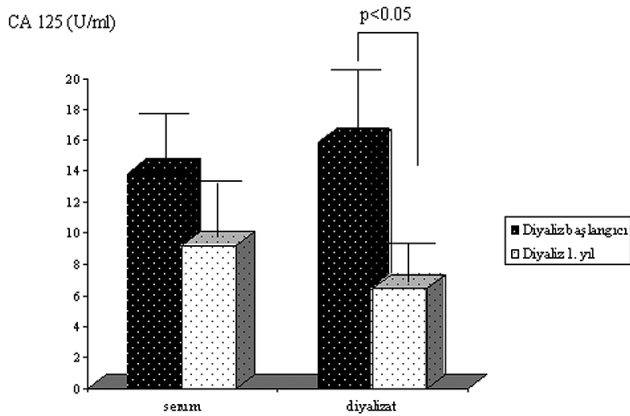
Prokollajen III

Diyaliz başlangıcında serum pro-

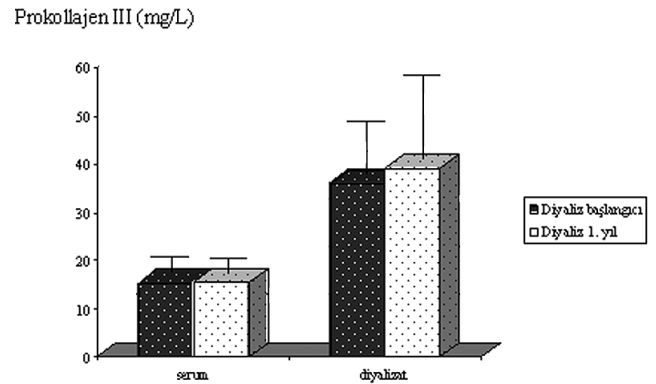
kollajen III ortalaması 15.45 ± 2.95 mg/L, birinci yılda 15.52 ± 2.28 mg/L bulundu ve iki dönem arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Periton diyaliz sıvısı prokollajen III ortalaması diyaliz başlangıcında 36.18 ± 7.84 mg/L, diyalizin birinci yılında 39.4 ± 18.0 mg/L bulundu. Birinci yılda prokollajen III seviyesinde artış olmakla birlikte iki dönem arasında yapılan karşılaştırmada anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Şekil 2).

PET

PET sonuçları değerlendirildiğinde diyaliz başlangıcında, periton zarının hastaların %75' inde yüksek normal geçiş, %25'inde ise düşük normal geçiş olduğu görüldü ve bir yıl sonrasında test tekrarlandığında farklılık olmadığı gözlemlendi. Hastalardan diyaliz başlangıcı ve birinci yılında elde edilen serum ve periton diyaliz sıvısı örneklerinden çalışılan CA125 ve prokollajen III düzeylerinin PET bulguları ile anlamlı korelasyon göstermediği saptandı.



Şekil 1: Diyaliz başlangıcı ve 1 yıl sonrasında serum ve periton diyaliz sıvısında CA 125 düzeyleri



Şekil 2: Diyaliz başlangıcı ve 1 yıl sonrasında serum ve periton diyaliz sıvısında prokollajen III düzeyleri

TARTIŞMA

Periton zarı biyolojik özellikleri nedeni ile iç ve dış birçok faktörden olumsuz yönde etkilenmektedir (5). Diyaliz sırasında karın boşluğuna verilen sıvı ile boşaltılan sıvı miktarı arasındaki fark olarak belirlenen ultrafiltrasyonun yetersizliği, uzun dönem SAPD tedavisi almakta olan hastaların karşılaştıkları en sık fonksiyonel transport anomalisidir. Yetersiz ultrafiltrasyon ve diyaliz etkinliğinin azalması nedeni ile hastaların bir bölümünün hemodiyaliz tedavisine aktarıldığı bildirilmektedir (20).

Periton diyalizi süresince periton yüzeyindeki aktif fosfolipidlerin diyaliz solüsyonları ile etkilenmeleri sonucunda periton dokusunda önemli değişiklikler meydana gelir (5,21). Honda ve arkadaşları (1) tarafından yapılan bir çalışmada ortalama diyaliz süresi 82.7 ay olan 3 hastadan alınan periton biyopsilerinde ekstrasellüler tabakada kollajen depolanması, venüllerin media tabakasında ciddi fibrozis ve hyalinizasyon gözlemlendiği bildirilmiştir. Çalışmamızda izlem süresinin 1.2 yıl olması nedeniyle periton zarında meydana gelebilecek morfolojik değişiklikler açısından hastalarımızın tedavi süresinin kısa olduğu göz önünde tutulmalıdır. İzlem süresince hiçbir hastamızda ultrafiltrasyon yetersizliği gözlenmemiştir. Hastalarımızda yüksek glukoz içerikli diyaliz sıvısı kullanılmadığından glukoz parçalanma ürünlerinin periton zarı üzerindeki yan etkilerinin daha az olmasının bu duruma katkısının olduğu düşünülebilir.

SAPD hastalarındaki periton zarı

değişikliklerini tam olarak değerlendirmek için longitudinal olarak periton biyopsisi yapılması gerekmektedir. Bu işlemin pratik olmaması ve hastaların tümüne uygulanamaması nedeniyle daha pratik yöntemlerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Hastalarda zamanla periton zarı hasarı sonucunda oluşan mezotel tabakasındaki azalma peritonun geçirgen özelliğini etkilemektedir. Bu nedenle periton diyalizi hastalarında mezotel hücre kitlesini değerlendirmede kullanılacak belirleyicilere gereksinim duyulmuştur.

Mezotel hücrelerinin bütünlüğünü değerlendirmede fonksiyonel ve anatomik hücre belirleyicilerinin kullanımı yol gösterici olmaktadır (5,8). Ho-dac-Pannekeet ve ark. (8) 31 SAPD hastasında 3-7 yıl süresince diyaliz sıvısındaki CA125 değişikliklerini değerlendirmiş ve bu bulgunun tedavi süresi ilerledikçe mezotel hücrelerinin azalmasına bağlı olduğunu göstermişlerdir. Lai ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada ise CA125 düzeyi ile mezotel hücre miktarı arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (14). Çalışmamızda periton diyaliz sıvısı örneklerinde Pannekeet ve arkadaşlarının bulguları ile uyumlu olarak, iki dönem arasında belirgin farklılık olduğu saptanmıştır. Diyaliz tedavisinin birinci yılında CA125 konsantrasyonunun %59.4 azalması, hastalarımızda zamana bağlı olarak ultrafiltrasyon kapasitesine yansımamakla birlikte mezotel hücre kitlesinde azalmanın başladığının bir göstergesi olarak kabul edilmiştir.

Fibroblast büyüme faktörü fibrozis gelişiminde önemli yer tutmakta ve bu etkisini kollajen

III ile etkileşimi ile gerçekleştirmektedir (22-26). Prokollajen III düzeyine hepatik ve renal fibrozisin tanısında bir belirleyici olarak daha önce bakılmıştır (27-29). Normal koşullarda periton sıvısında çok az miktarda kollajen bulunur. Renvall ve ark. periton zarında granülasyon dokusu gelişirken tip III kollajenin periton zarı yüzeyine bağlandığını göstermişlerdir (16). Diğer taraftan, diyaliz sıvısındaki yüksek glukoz içeriği kronik peritoneal inflamasyona neden olmakta, bu durum interstisyel fibroblastların aktive olmasına yol açmakta ve kollajen birikimi ile sonuçlanmaktadır. Kollajen birikimi periton zarında kalınlaşmaya yol açarak geçirgenliği etkilemektedir. Hastalarımızda peritoneal fibrozisi değerlendirebilmek amacı ile submezotel tabakanın yapısında bulunan prokollajen III düzeyleri değerlendirilmiş ve farklılık bulunmamıştır. Artmış prokollajen III düzeyinin peritonit sonrası iyileşme sürecinde daha belirgin olabileceği düşünülmektedir. Bu bilgi göz önüne alındığında hastalarımızın tümünde çalışma süresince toplam olarak 5 peritonit atağının olması ve hızla kontrol altına alınması böyle bir etkinin söz konusu olmayacağını düşündürmektedir. Artmış kollajenin yüksek oranda hücre içinde kaldığı bildirilmektedir (16). Hastalarımızda hücre içi kollajen miktarının gösterilemeyip sadece diyalizatta bakılmış olması prokollajen III düzeyinde artış saptamamızın bir nedeni olabilir.

Sonuç olarak, bu çalışma, sürekli ayaktan periton diyalizi uygulanan hastalarda gelişebilecek peritoneal fibrozis ve tedavinin etkinliğinde önemli rolü

olan mezotel hücrelerinin kaybına erken tanı konulabilmesinde kullanılabilecek yeni yöntemleri araştırmak amacıyla yapılmıştır. Diyalizin birinci yılında CA125 düzeyindeki azalma zamana bağlı olarak gelişen mezotel hücre kaybına dikkat çekmektedir. Ultrafiltrasyon yetersizliğinin gözlen-

mediği hasta grubumuzda diyalizatta prokollajen III düzeylerinde artışın anlamlı olmaması hastaların izlem süresinin kısa olmasına ve sınırlı sayıda geçirilen peritonit atakları nedeni ile doku hasarının az olmasına bağlı olabilir. Uzun süreli izlemle yapılacak çalışmalar ile CA 125 ve prokollajen

III' ün periton zarı fonksiyonu ve fibrozis gelişimindeki rollerinin daha net aydınlatılabileceği ve bunun sonucunda erken dönemde alınabilecek önlemlerle tedavi etkinliğinin korunmasına katkıda bulunulacağı düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

- Honda K, Nita K, Horita S et al. Morphological changes in the peritoneal vasculature of patients on CAPD with ultrafiltration failure. *Nephron* 1996; 72:171-176.
- Nagy JA. Peritoneal morphology and function. *Kidney Int* 1996; 50:S2-11
- Ronco C, Brendolan A, La Greca G. The peritoneal dialysis system. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 12:94-99.
- McGregor SJ, Topley N, Jörres A et al. Longitudinal evaluation of peritoneal macrophage function and activation during CAPD: maturity, cytokine synthesis and arachidonic acid metabolism. *Kidney Int* 1996; 49:525-539.
- Yanez-Mo M, Lara-Pezzi E, Selgas R, et al. Peritoneal dialysis and epithelial to mesenchymal transition of mesothelial cells. *N Eng J Med* 2003; 348:403-413.
- Saxena R. Peritoneal dialysis: A viable renal replacement therapy option. *Am J Med Sci* 2005; 330:36-47.
- Feriani M. Use of different buffers in peritoneal dialysis. *Semin Dial* 2000; 13:256-260.
- Pannekeet MM, Hiralall JK, Struijk DG et al. Markers of Peritoneal mesothelial Cells During treatment With Peritoneal Dialysis. *Adv Perit Dial* 1997; 13:17-22.
- De Vriese ASD, Mortier S, Mameire NH. What happens to the peritoneal membrane in long-term peritoneal dialysis? *Perit Dial Int* 2001; 21:S9-18.
- Weltwn AGA, le Pool K, Itersum FJV et al. Biocompatibility of high versus low glucose regimen on peritoneal cells of CAPD patients in a multi-centered study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:202A.
- Devuyt O, Topley N, Williams JD. Morphological and functional changes in the dialysed peritoneal cavity: impact of more biocompatible solutions. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:12-15.
- Krediet RT, Imholz AT, Struijk DG et al. Ultrafiltration failure in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1992; 13: S59-S66.
- Kabawat SE, Bast RC, Bhan AK et al. Tissue distribution of a coelomic-epithelium related antigen recognized by the monoclonal antibody CA125. *Int J Gynecol Pathol* 1983; 2:275-285.
- Lai KN, Lai KB, Szeto CC et al. Dialysate cell population and Cancer Antigen 125 in stable continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: the relationship with transport parameters. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:699-705.
- Aalto M, Kulonen E, Pettinen R et al. Collagen synthesis in cultured mesothelial cells. Response to silica. *Acta Chir Scand* 1981; 147:1-6.
- Renvall S, Lehto M, Penttinen R. Development of peritoneal fibrosis occurs under mesothelial cell layer. *J Surg Research* 1987; 43: 407-412.
- Ha H, Cha MK, Choi HN et al. Effects of peritoneal dialysis solutions on the secretion of growth factors and extracellular matrix proteins by human peritoneal mesothelial cells. *Perit Dial Int* 2002; 22:171-7.
- Pannekeet MM, Zemel D, Koomen GC et al. Dialysate markers of peritoneal tissue during peritonitis and in stable CAPD. *Perit Dial Int.* 1995; 15:217-25.
- Twardowski ZJ. Peritoneal equilibrium test. *Perit Dial Bull* 1987; 7:138-147.
- Davies SJ, Bryan J, Phillips L et al. Longitudinal changes in peritoneal kinetics: the effects of peritoneal dialysis and peritonitis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:498-506.
- Williams JD, Craig KJ, Ruhland CV et al. The natural course of peritoneal membrane biology during peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2003; 64: S43-49.
- Floege J, Eng E, Lindner V et al. Rat glomerular mesangial cells synthesize basic fibroblast growth factor. *J Clin Invest* 1992; 90:2362-2369.
- Oh KH, Margetts PJ. Cytokines and growth factors involved in peritoneal fibrosis of peritoneal dialysis patients. *Int J Artif Organs* 2005; 28:129-134.
- Strutz F, Zeisberg M, Hemmerlein B et al. Basic fibroblast growth factor expression is increased in human renal fibrogenesis and may mediate autocrine fibroblast proliferation. *Kidney Int* 2000; 57:1521-1538.
- Jin-no K, Tanimizu M, Hyodo I et al. Serum level of basic fibroblast growth factor increases with progression of chronic liver disease. *J Gastroenterol* 1997; 32:119-121.
- OGATA S, Yorioka N, Kohno N. Glucose and prednisolone alter basic fibroblast growth factor expression in peritoneal mesothelial cells and fibroblasts. *J Am Soc Nephrol* 2001;

- 12:2787-2796.
27. Söylemezoğlu O, Wild G, Dalley AJ et al. Urinary and serum type III collagen: Markers of renal fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:1883-1889.
28. Frei A, Zimmermann A, Weigand K. The N-terminal propeptide of collagen type III in serum reflects activity and degree of fibrosis in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 1984; 4:830-834.
29. El Nahas AM, Muchaneta Kubara EC, Essawy M et al. Renal fibrosis: Insights into pathogenesis and treatment. *Int. J Biochem. Cell Biol* 1997; 29:55-62.

Web Portalı

Kurumsal web portalınızı oluşturmak veya var olanı yenilemek için birçok pratik ve yenilikçi çözümü sizlerle paylaşabiliriz.

www.iris-interaktif.com +90 (312) 447 16 79



Increased Oxidative Stress In Obese Children

Obez Çocuklarda Artmış Oksidatif Stres

Şenay Savaş Erdeve¹, Yıldız Dallar¹, Fatma Meriç Yılmaz², Çiğdem Topkaya²

¹S. B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara
²S. B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Kliniği, Ankara

Aim: Obesity is associated with enhanced lipid peroxidation. Malondialdehyde (MDA), one of several by-products of lipid peroxidation process, is a biomarker that provides an indication of lipid peroxidation level. It was aimed to determine the oxidant damage in obese children.

Materials and Methods: Thirty two children with obesity and 20 age-matched non-obese children were evaluated. None of the subjects were receiving any medication that could affect insulin levels, insulin sensitivity, or oxidative stress. After overnight fasting, blood was drawn from an antecubital vein for determination of biochemical parameters and MDA levels. Insulin resistance was assessed at baseline by using the homeostasis model assessment (HOMA).

Results: Obese group had significantly higher fasting plasma insulin, fasting plasma glucose, plasma cholesterol, LDL-cholesterol and increased blood pressure values as compared to controls ($p < 0.05$). Serum MDA levels were significantly increased in obese children ($9.856 \pm 3.705 \mu\text{mol/L}$) when compared with non-obese children ($5.43 \pm 1.096 \mu\text{mol/L}$) ($p = 0.001$). Significant positive correlations were observed between HOMA-IR values and body mass index (BMI) ($p = 0.0001$) and between HOMA-IR values and MDA levels ($p = 0.003$) in all subjects.

Conclusion: These findings suggest that obesity is an important factor for enhanced oxidative stress in children.

Key words: childhood obesity, insulin resistance, malondialdehyde, oxidative stress

Amaç: Obezite artan lipid peroksidasyonu ile ilişkilidir. Lipid peroksidasyon sürecinin birkaç yan ürününden biri olan malondialdehid (MDA), lipid peroksidasyon düzeyini yansıtan biyolojik bir belirteçtir. Bu çalışmada obez çocuklarda oksidan hasarın belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Otuz iki çocuk ve aynı yaş grubunda yirmi obez olmayan çocuk değerlendirildi. Olguların hiçbiri insülin düzeyini, insülin duyarlılığını veya oksidatif stresi etkileyecek ilaç almıyordu. Gece açlığı sonrası biyokimyasal parametreleri ve MDA düzeyini belirlemek için kan alındı. İnsülin direnci HOMA-IR kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Obez grup kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek açlık plazma insülin, açlık plazma glukozu, plazma kolesterolü, LDL-kolesterol ve yüksek kan basıncı değerlerine sahipti ($p < 0.05$). Serum MDA düzeyi kontrol grubuyla ($5.43 \pm 1.096 \mu\text{mol/L}$) karşılaştırıldığında, obez grupta ($9.856 \pm 3.705 \mu\text{mol/L}$) anlamlı olarak yüksekti ($p = 0.001$). Tüm olgularda HOMA-IR değerleri ile vücut kitle indeksi ($p = 0.0001$) ve HOMA-IR değerleri ile MDA düzeyleri arasında ($p = 0.003$) anlamlı pozitif korelasyon gözlemlendi.

Sonuç: Bu bulgular çocuklarda obezitenin, oksidatif stres artışında önemli bir faktör olduğunu göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: çocukluk çağı obezitesi, insülin direnci, malondialdehid, oksidatif stres

Received: 27.11.2006 • Accepted: 07.02.2007

Corresponding author

Şenay Savaş Erdeve
S. B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Uzmanı
Tel : (312) 595 32 78
GSM : (532) 684 40 68
E-mail address: senaysavas@yahoo.com

The cellular defense mechanisms and their influences against many diseases were thought to be related to obesity complications seen in adults. The knowledge about the response to oxidant damage caused by obesity in childhood is limited, compared to adult studies (1). Obesity is associated with enhanced lipid peroxidation. One of the most frequently used biomarkers providing an indication of lipid peroxidation level is the plasma concentration of malondialdehyde (MDA), one of several by-products of lipid peroxidation processes (2). In the present study, we measured the plasma levels of malondialdehyde in obese and nonobese children to investigate the relationship of oxidative stress and insulin resistance. We aimed to determine the oxidant damage in obese children.

MATERIALS and METHODS

The study comprised 32 children with obesity and 20 age-matched non-obese children. Obesity was defined as a body mass index (BMI) greater than the 95th percentile of body mass index BMI for age and sex reported on the BMI tables (3). Signs of diabetes mellitus, thyroid disease, renal failure and liver disease were not present in any of the children. The children were not on a diet and were not participating in physical training programs. None of the subjects were receiving any medication that could affect insulin levels, insulin sensitivity, or oxidative stress.

Anthropometric measurement was carried out by the same investigator. Body weight was determined to the nearest 0.1 cm by standard beam scale. Blood pressure was measured in the supine position

after a rest of 5 minutes. Hypertension was defined as systolic and diastolic blood pressure greater than the 95th percentile for age and sex. Written parental consent and child assent were obtained before study.

After an overnight fast, blood was drawn from an antecubital vein for determination of biochemical parameters and MDA levels. Plasma glucose concentrations were determined by the glucose oxidase method. Plasma insulin, cholesterol and triglyceride concentrations were measured with Roche modular systems analyser. Friedwald formula for LDL and VLDL were used in calculations. MDA levels were determined by fluorometric method by using thiobarbituric acid (4)

All of the children were given an oral glucose tolerance test. The test results were evaluated according to the recommendation of the American Diabetes Association (5). Insulin resistance was assessed at baseline by using the homeostasis model assessment (HOMA). The HOMA-IR was derived as estimates of insulin sensitivity. HOMA-IR was calculated using the formula $\text{fasting insulin (U/mL)} \times \text{fasting glucose (mmol/L)} / 22.5$. Insulin resistance is defined as the levels of the HOMA-IR greater than 3.16 (6).

Metabolic syndrome was defined following according to WHO criteria adapted for children. Metabolic syndrome was defined as having three or more components (7).

Analysis was performed using SPSS version 11.0 software for Windows. Data are reported as means \pm SD (range). Unpaired *t*-test were used for comparisons of the variables between the obese and

nonobese subjects. Statistical analysis was performed by Mann-Whitney U test. Due to the skewed nature of the indexes, validity was evaluated using Spearman correlation coefficients. $p < 0.05$ was considered significant for all the data analyses.

RESULTS

The mean \pm SD age was 11 ± 1.7 (year), BMI 26.8 ± 3.5 (kg/m^2) for obese children. The mean \pm SD age (year) was 10.3 ± 1.5 , BMI 16.06 ± 1.95 (kg/m^2) for non-obese children. None of the participants had diabetes. One child in obese group had impaired fasting glycemia, and another one had impaired glucose tolerance. Metabolic syndrome was absent in obese children.

Body weight, BMI were significantly higher in obese children as compared to the controls. As it was expected, the obese group had significantly higher fasting plasma insulin, fasting plasma glucose, plasma cholesterol, LDL-cholesterol and increased blood pressure values as compared to controls. The fasting HDL-cholesterol and triglyceride level were not significantly different between obese patients and the controls. Table-1 shows the biochemical values, MDA level and anthropometric indices in obese and normal control subjects. Serum MDA levels were significantly increased in obese children compared with non-obese children (Table-1). The plasma levels of MDA were significantly positive correlated with BMI in all (obese and nonobese) subjects ($r=0.506$; $p < 0.05$) (Figure 1).

In obese children and non-obese

Table 1. Characteristics of obese and non-obese children (BMI body mass index, BP blood pressure, LDL low-density lipoprotein, HDL high-density lipoprotein MDA malondialdehyde)

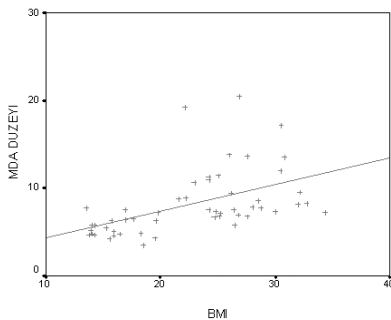
	Obese children	Non-obese children
Age (months)	32	20
BMI (kg/m ²)	132.44±21.74	124.05±19.43
Systolic BP (mmHg)	26.85±3.51*	16.06±1.95
Diastolic BP (mmHg)	104.69±12.95	95.0±13.95
Fasting glucose (mmol/L)	70.94±11.74	61.0±7.18
Fasting insulin (U/mL)	5.06±0.42*	4.65±0.49
Cholesterol (mg/dL)	15,95±11.01*	5.26±1.59
LDL-cholesterol (mg/dL)	160.09±35.47*	138.05±17.80
HDL-cholesterol (mg/dL)	97.97±27.77*	75.15±17.13
Triglycerides (mg/dL)	43.34±7.8	50.15±15.59
HOMA-IR	89.19±47.47	70.20±24.7
MDA (Mmol/L)	3.96±2.72*	1.21±0.55
	9.85±3.7*	5.43±1.09

Values are mean \pm s.d. *p<0.05

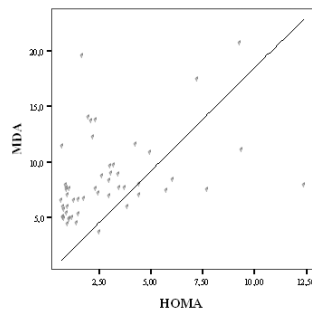
Table 2 Correlation coefficients (r) among MDA, BMI, and lipid fractions in obese children (n=32) (A)

	BMI	Cholesterol	LDL-Cholesterol	Triglyceride
MDA	0.506 *	-0.013	-0.15	0.041

*p<0.05

**Figure 1:** Correlation between the plasma levels of MDA and BMI in all (obese and nonobese) children.

children, MDA level didn't correlated with serum cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceride levels (Table 2).

**Figure 2.:** Correlation between the plasma levels of MDA and HOMA-IR in all (obese and nonobese) children.

We observed strong correlations between insulin concentrations and HOMA-IR values. Significant positive correlations were observed between HOMA-IR values

and BMI in all subjects ($r=0.592$, $p=0.0001$). Significant positive correlations were observed between the plasma levels of MDA and the serum levels of insulin in all subjects ($r=0.484$, $p=0.0001$). Significant positive correlations were observed between HOMA-IR values and MDA level in all subjects ($r=0.407$, $p=0.003$) (Figure 2).

Significant negative correlations were observed between HOMA-IR values and HDL cholesterol level ($r=-0,323$, $p=0.0019$). Significant positive correlations were observed between HOMA-IR values and VLDL level ($r=0.363$, $p=0.02$).

DISCUSSION

The differences between the mean age distribution of the obese and control groups were not statistically significant ($p>0.05$). The similar mean age of groups has eliminated the influence of age on oxidative stress in the study.

Obese subjects are at high risk for atherosclerosis. Some disturbances have been detected in lipid metabolism and pro-oxidant-antioxidant balance in obese subjects (8,9). High serum cholesterol, LDL-cholesterol, and triglyceride and HDL-cholesterol levels have been detected in obese subjects (9-11). When lipid profiles of both groups in our study were compared, although there were significant increases in cholesterol and LDL levels in the obese group, these levels were in normal ranges ($p<0.05$). Lipid peroxidation play an important role in atherosclerosis pathogenesis. Cholesterol is believed to be the main risk factor in atherosclerosis pathogenesis and its pro-oxidant effect has been proved. Plasma lipid peroxide concentrations are high in hyperlipidemic patients (12). Although there were significant increases in lipid levels in obese group, these levels were in normal ranges and this may be the reason for the absence of correlation between MDA level and cholesterol,

LDL-cholesterol and triglyceride levels in our study.

The relationship between insulin resistance and fasting lipids can be explained through the effect of insulin on lipoprotein metabolism. Insulin plays a central role in determining triglyceride clearance from the blood via activation of lipoprotein lipase and triglyceride output through effects on the synthesis and secretion of VLDL by the liver. It is thought that in the insulin-resistant state, triglyceride-rich lipoproteins accumulate in the circulation due to decreased activity of lipoprotein lipase, increased lipolysis in adipose tissue, and increased output of VLDL particles from the liver (13-14). The delay in plasma lipoprotein triglyceride clearance allows for cholesterol esters to be passed on from HDL to triglyceride-rich particles, which results in potentially atherogenic lipoprotein particles (15). Although VLDL and HDL levels were in normal ranges in obese group, we speculate that increased VLDL and decreased HDL with increased HOMA-IR may show the atherogenic activity of insulin resistance in our study.

MDA assay of serum is the most frequently used method in clinical practice because of its sensitivity and simplicity, although se-

veral substances interfere with this assay (16). In this study, serum lipid peroxidation was evaluated by measuring MDA level in obese children. Previous studies have shown that the mean MDA levels are higher in obese individuals compared to nonobese healthy controls (17-19). It is also shown that obesity is associated with increases in endogenous lipid peroxides (20). Recently, Dandona et al. (21) reported that the ratio of oxidative damage to lipids, proteins, and amino acids is increased in obese subjects. Significant decrease in oxidative stress after dietary restriction and weight loss has also been reported in obese subjects (21,22). In our study we also found high MDA levels in obese subjects than in nonobese ones like the general conclusion in these studies which is; obesity caused an oxidative stress by amplifying the lipid peroxidation products.

These findings suggest that obesity is an important factor for enhanced oxidative stress. When the interaction of oxidative stress with obesity complication, hyperinsulinemia and insulin resistance, is obtained, the risk of life-threatening results should be expected. Serious interventions in the childhood period may prevent future obesity-related oxidative damages.

REFERENCES

1. Cross EC, Halliwell B, Borih ET, et al. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med* 1987; 107:526-545.
2. Nielsen F, Mikkelsen BB, Nielsen JB, Andersen HR, Grandjean P. Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors. *Clin Chem* 1997; 43: 1209-1214.
3. Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatr* 2006; 95:194-8.
4. Ikatsu H, Nakajima T, Muraama N, Korenaga T. Flow-injection analysis for malondialdehyde in plasma with the thiobarbituric acid reaction. *Clin Chem* 1992; 38: 2061-5.
5. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197.
6. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for asses-

- sing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005;115: 500-503.
7. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diab Med* 1998;15: 539-553.
 8. Erdevi O, Siklar Z, Kocatürk PA, Antioxidant superoxide dismutase activity in obese children. *Biol Trace Elem Res* 2004;98:219-228.
 9. Van Gaal LF, Zhang A, Steijaert MM, De Leeuw IH. Human obesity: from lipid abnormalities to lipid peroxidation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19 (Suppl 3): S21.
 10. Moor de Burgos A, Wartanowicz M, Ziemlanski S. Blood vitamin and lipid levels in overweight and obese women. *Eur J Clin Nutr* 1992; 46: 803.
 11. Manios Y, Kolotourou M, Moschonis G, et al. Macronutrient intake, physical activity, serum lipids and increased body weight in primary school children in Istanbul. *Pediatr Int* 2005 47:159-66.
 12. Erdinçler DS, Seven A, İnci F, et al. Lipid peroxidation and antioxidant status in experimental animals: effects of aging and hypercholesterolemic diet. *Clin Chim Acta* 1997; 265:77-84.
 13. Lewis GF, Steiner G. Acute effects of insulin in the control of VLDL production in humans. Implications for insulin-resistant state. *Diabetes Care* 1996, 19: 390-393.
 14. Arner P. Differences in lipolysis between human subcutaneous and omental adipose tissues. *Ann Med* 1995, 27: 435-438.
 15. Patsch JR, Miesenböck G, Hopferwieser T, et al. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromb* 1992, 12: 1336-1345.
 16. Sattler W, Malle E, Kostner GM. Methodological approaches for assessing lipid and protein oxidation and modification in plasma and isolated lipoproteins. *Methods Mol Biol* 1998; 110: 167.
 17. Van Gaal LF, Vertommen J, De Leeuw IH. The in vitro oxidizability of lipoprotein particles in obese and non-obese subjects. *Atherosclerosis* 1998; 137 (suppl): S39.
 18. Tack CJ, Smits P, Demacker PN, Stalenhoef AF. Troglitazone decreases the proportion of small dense LDL and increases the resistance of LDL to oxidation in obese subjects. *Diabetes Care* 1998; 21: 796.
 19. Prazny M, Skrha J, Hilgertova J. Plasma malondialdehyde and obesity: is there a relationship? *Clin Chem Lab Med* 1999; 37:1129-1130.
 20. Mutlu-Turkoğlu U, Oztezcan S, Telci A, et al. An increase in lipoprotein oxidation and endogenous lipid peroxides in serum of obese woman. *Clin Exp Med* 2003; 2: 171-174.
 21. Dandona P, Mohanty P, Ghanim H, et al. The suppressive effect of dietary restriction and weight loss in the obese on the generation of reactive oxygen species by leukocytes, lipid peroxidation, and protein carbonylation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 355-362.
 22. Davi G, Guagnano MT, Ciabattini G, et al. Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress. *JAMA* 2002, 288: 2008-2014.

Profesyonel Dernek Yönetimi

Sekreteryadan, hukuk danışmanlığına
derneğinizi yönetimi için ihtiyaç
duyduğunuz bütün hizmetler
tek çatı altında...

www.iris-interaktif.com +90 (312) 447 16 79



Efficacy Of Light Emitting Diode Phototherapy In Comparison To Conventional Phototherapy In Neonatal Jaundice

Yenidoğan Sarılığında Yüksek Yoğunlukta Işık Yayan Diyot Fototerapilerinin Konvansiyonel Fototerapiye Göre Etkinliği

Belma Saygılı Karagöl, Ömer Erdeve, Begüm Atasay, Saadet Arsan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Neonatoloji Bilim Dalı,
Ankara

Objective: Phototherapy is the standard treatment for the control of neonatal hyperbilirubinemia. The purpose of this study was to compare the efficacy of light emitting diode (LED) device with respect to bilirubin photodegradation with commercially used conventional fluorescent tubes phototherapy device in hyperbilirubinemic neonates by measuring serum bilirubin levels.

Methods: Twenty hyperbilirubinemic neonates treated with conventional phototherapy (Group I) and 15 neonates treated with LED phototherapy (Group II) were retrospectively compared. Birth weight, gender, family history, etiology of jaundice, initiation time of phototherapy, total serum bilirubin (TSB) level at the initiation of the therapy and at 4,24 hours and the last TSB level before cessation of phototherapy, rebound serum bilirubin level obtained 24 hours of termination of phototherapy and duration of phototherapy were recorded. 'Absolute' change and 'relative' percentage change in serum bilirubin levels were also calculated.

Results: There were significant differences in the absolute change in serum bilirubin level per hour and relative change in serum bilirubin level at 24 hour between group I and group II ($p < 0.05$). Rebound jaundice was observed in 4 (20%) of the neonates who received conventional phototherapy while it had not been seen in LED phototherapy group ($p = 0.006$). Duration of phototherapy was shorter in the LED phototherapy group but this was not statistically significant (43.1 vs 32.1hrs).

Conclusion: LED phototherapy was found to be more efficient as they can provide more rapid bilirubin photodegradation in terms of change in serum bilirubin level per hour of phototherapy and percentage change in serum bilirubin level per hour after 24 hours of treatment. The incidence of rebound hyperbilirubinemia with LED phototherapy seems to be less than conventional phototherapy and this may prevent unnecessary rebound bilirubin measurements in non-hemolytic jaundice

Key Words: hyperbilirubinemia, jaundice, light emitting diode, phototherapy,

Amaç: Fototerapi, yenidoğan hiperbilirubinemi kontrolünde standart tedavi yöntemidir. Bu çalışmanın amacı, hiperbilirubinemik yenidoğanlarda serum bilirubin düzeyi ölçülerek yüksek yoğunlukta ışık yayan diyot (LED) fototerapi ile geleneksel fototerapi etkinliğini karşılaştırmaktır.

Yöntem: Konvansiyonel fototerapi ile tedavi edilmiş 20 hiperbilirubinemik olgu (grup I) ile LED fototerapi uygulanan 15 hiperbilirubinemik olgu (grup II) doğum ağırlığı, cinsiyet, aile öyküsü, sarılık başlama zamanı ve etiyolojisi, fototerapi öncesi ve başlandıktan sonraki 4. ve 24. saatlerdeki serum total bilirubin düzeyi, fototerapi kesilmeden önceki son serum total bilirubin düzeyi, fototerapi kesildikten sonraki 24. saatinde bakılan rebound hiperbilirubinemi ve fototerapi süresi değerlendirildi. Olgular 'mutlak' bilirubin değişim oranı ve 'rölatif' bilirubin değişim yüzdeleri açısından da karşılaştırıldı.

Sonuç: İki grup arasında saatlik mutlak bilirubin değişim oranı ve 24. saatteki rölatif bilirubin değişim yüzdesinde anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.05$). LED fototerapi grubunda rebound sarılık görülmezken, konvansiyonel fototerapi uygulanan 4 olguda rebound sarılık gelişti ($p = 0.006$). Fototerapi süresinin LED grubunda daha kısa olduğu gözlenmiş olmasına karşın, bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (43.1 vs 32.1 saat).

Yorum: LED fototerapi hızlı bilirubin fotodegradasyonu nedeni ile saatlik bilirubin değişim oranı ve tedavinin 24. saatindeki bilirubin değişim yüzdesi bakımından daha etkili bulundu. Rebound hiperbilirubinemi insidansının LED fototerapide konvansiyonel fototerapiye göre daha az oranda olduğu ve bu durumun hemolitik olmayan sarılıklarda gereksiz rebound bilirubin ölçümünü önleyeceği düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: hiperbilirubinemi, sarılık, yüksek yoğunlukta ışık yayan diyot, fototerapi,

Received: 02.12.2006 • Accepted: 30.12.2006

Corresponding author

Belma Saygılı Karagöl
Neonatoloji Bilim Dalı, 06100, Ankara
Tel : (312) 595 65 99
E-mail adress : belmakaragol@yahoo.com

Phototherapy is the standard treatment for the control of neonatal hyperbilirubinemia. Its efficacy is dependent on the color (wavelength) and intensity (irradiance) of the light emitted during phototherapy, the exposed body surface area and the duration of exposure (1). In the current guidelines of American Academy of Pediatrics (AAP), intensive phototherapy is defined as the use of blue light (in the 430-490 nm band) delivered at 30 microwatts/cm²/nm or higher to the greatest body surface area as possible (2). The most commonly used light sources are; fluorescent tubes, halogen spotlights and fiberoptic blankets. However; these conventionally used phototherapy devices are less effective and each of these devices has a number of disadvantages that include high heat production and only limited surface area exposure (3).

Recently, high intensity gallium nitride light emitting diodes (LEDs) have been developed and generated significantly higher light irradiance levels compared to all currently available conventional phototherapy units (4,5). Blue LEDs emit a high intensity narrow band of blue light overlapping the peak spectrum of bilirubin breakdown, resulting in potentially shorter treatment times (6,7). In the present study, we compared the efficacy of LED device (35 microwatts/cm²/nm) with respect to bilirubin photodegradation with commercially used conventional fluorescent tubes phototherapy device (10-15 microwatts/cm²/nm) by measuring serum bilirubin levels in hyperbilirubinemic neonates.

MATERIALS AND METHODS

We retrospectively classified two non-hemolytic hyperbilirubinemic neonate groups: 20 neonates who had been treated by conventional phototherapy (Group I) and 15 neonates who were treated by LED phototherapy. Term newborns who were older than 3 days were included to the study. Criteria defined by AAP were used to initiate and terminate the treatment (2). The infants were placed in open cribs, unclothed except for a diaper and had their eyes covered. Conventional fluorescent phototherapy was utilized in the control group with standart phototherapy units (Air-Shields Fluoro-Lite® Phototherapy System, Dräger Medical AG & Co. KG Aa Lübeck, Germany). At a standart distance of 40 cm, the

Table I. Patient characteristics and comparison of group I and group II

	Conventional Group I (n: 20)	LED Group II (n:15)	<i>p</i>
Birth weight (g)	3290± 464	3179±497	0.504
Cesarean section / vaginal	11 / 9	9 / 6	0.767
Gestational age	37.9±1.8	37.5±1.7	0.558
Gender (F/M)	13/7	9/6	0.552
Admission age (hour)	100.2±40	94.4±54	0.719
Baseline TSB (mg/dl)	17.6±4.5	19.6±3.3	0.155
TSB at 4 hour (mg/dl)	16.2±3.9	17.1±2.7	0.471
TSB at 24 hour (mg/dl)	14.8±3.4	14.4±2.1	0.668
Last TSB level (mg/dl)	12.8±2.8	12.4±1.9	0.687
Duration of phototherapy (hour)	43.1±21.4	32.1±14.6	0.097
*Absolute change in TSB per hour (mg/dl/hour)	0.13±0.1	0.30±0.2	0.003
•Relative change in TSB at 4 hour (%)	2.22±2.4	3.09±3.2	0.367
• Relative change in TSB at 24 hour (%)	0.54±0.6	1.06±0.3	0.008
Rebound jaundice	4	-	0.006

TSB: Total serum bilirubin

**Absolute change in TSB: Change in serum bilirubin level before and after phototherapy divided to phototherapy duration (mg/dl/hour).*

• Relative change in TSB at 4 and 24 hour:Percentage change in serum bilirubin level per hour after 4 and 24 hours of treatment.

devices with a 1:1 ratio of tubes could deliver up to 8 microwatts/cm²/nm, while a unit containing only special blue tubes which could deliver up to 12 microwatts/cm²/nm. LED phototherapy device (neoBLUE® LED Phototherapy system, Natus Medical Inc. San Carlos, CA USA) was utilized in the study group. Mean irradiance of blue LED unit at 20 cm distance was 35 microwatts/cm²/nm.

Total serum bilirubin (TSB) level was determined in capillary blood samples obtained by heel-tick and the test was repeated at every 4 hours. Birth weight, gender, family history, etiology of jaundice, initiation time of phototherapy, TSB level at the initiation of therapy and at 4, 24 hours and the last TSB level before cessation of phototherapy, rebound serum bilirubin level obtained 24 hours after termination of phototherapy and duration of phototherapy were recorded. 'Absolute' (change in serum bilirubin level per hour of phototherapy treatment period) and 'relative' terms (percentage change in serum bilirubin level per hour after 4 and 24 hours of treatment) were calculated. Rebound jaundice was defined as the reincrease of serum bilirubin level to phototherapy treatment limit after 24 hours of phototherapy termination. Statistical analysis was performed by Student *t* test and χ^2 test. Qualitative variables were compared with a χ^2 test while an independent-samples *t* test was used for quantitative variables of patient characteristics. Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

RESULTS

There were significant differences in the absolute change in serum bilirubin level per hour and relative change in serum bilirubin level at 24 hour between group I and group II ($p < 0.05$, for both). Rebound jaundice was observed in 4 of the neonates that received conventional phototherapy. Duration of phototherapy was shorter in the LED phototherapy group but this was not statistically significant (43.1 vs 32.1hrs) (Table 1).

There were no statistical difference in terms of birth weight, gestational age, gender, route of delivery, age at admission to the neonatal unit, serum bilirubin level at the initiation of therapy and at 4 and 24 hours and the last serum bilirubin level before the cessation of phototherapy (Table 1).

Blood extravasation (n:8, 23%), dehydration (n:9, 26%), hypothyroidism (n:2, 6%), focal infection (n:5, 14%), polycythemia (n:4, 11%) were among the demonstrable etiologies of jaundice. Etiology could not be demonstrated in the rest of the patients. Family history, definable as siblings hospitalisation because of hyperbilirubinemia, was positive in 8 of 35 neonates (4 in each group).

DISCUSSION

In the present study, high intensity gallium nitride blue LED phototherapy was found to be more effective than conventional fluorescent phototherapy with respect to bilirubin photodegradation. LED phototherapy reduced TSB level in the first 24 hour of

phototherapy significantly. Although, the duration of phototherapy in the patients who received LEDs seemed shorter, the difference between the groups was not statistically significant.

The incidence of significant rebound bilirubin was reported as 5.1% -13.3% in large number of neonates' series (8,9). According to AAP recommendations, neonates even in the high risk groups (direct Coombs' positive, borderline prematurity and those in whom phototherapy had been instituted <72 hours), should not be followed for the development of potentially dangerous post-phototherapy rebound hyperbilirubinemia (2). On the other hand, as conventional phototherapy devices instead of LEDs are still being used in developing countries, post-phototherapy bilirubin follow-up is usually used in practice. In our study, rebound hyperbilirubinemia was observed in 20% of conventional phototherapy group (n:4). Because the newborns in conventional group received much more time for phototherapy than the neonates in LED phototherapy group and their postnatal age's were older and they were slightly more mature at the time of rebound bilirubin determination. Lower serum bilirubin levels should be expected. On the contrary, their rebound hyperbilirubinemia rate was significantly higher. We didn't observe rebound hyperbilirubinemia in any of the patients that received LED phototherapy and accepted this observation as another clue for the efficacy of LED phototherapy.

Despite many potential benefits of LEDs recently reported (6,10), two clinical trials of LEDs did not report a higher efficacy when applied using relatively low irradi-

ance levels. These results suggest that effectiveness of phototherapy does not only depend on the color but also the irradiance of light (11,12). Chang et al (13) reported that LEDs showed a significant higher efficacy of bilirubin photodegradation than the conventional phototherapy both in vitro and in vivo. Contraversial reports concerning efficacy of LED phototherapy show that data related to LED phototherapy is still insufficient for its routine recommendation. Seidman et al compared the efficacy of LED phototherapy with an irradiance of >100 microwatts/cm²/nm to conventional phototherapy with 5-8 microwatts/cm²/nm irradiance. They found that the mean TSB concen-

trations at initiation and termination of phototherapy treatment did not differ between newborns receiving LED phototherapy and those receiving conventional phototherapy. They also reported that the duration of phototherapy and the rate of decrease in TSB concentration were not statistically different in the two groups. In contrast, LEDs with irradiance levels of 35 microwatts/cm²/nm reduced TSB level in the first 24 hour of phototherapy significantly in our study. Furthermore, Seidman et al have not reported the incidence of rebound hyperbilirubinemia. In our study, rebound hyperbilirubinemia was observed in none of the neonates that received LED phototherapy.

We conclude that the LED phototherapy was found to be more efficient than conventional phototherapy devices as they can provide rapid reduction in bilirubin photodegradation. The incidence of rebound hyperbilirubinemia with LED phototherapy seems to be less than conventional phototherapy and this may prevent unnecessary rebound bilirubin measurements in non-hemolytic jaundice.

REFERENCES

- Maisels MJ. Phototherapy-traditional and nontraditional. *J Perinatol* 2001; (Suppl 1): 93-97.
- American Academy of Pediatrics: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 297-316.
- McDonagh AF. Phototherapy: from ancient Egypt to the new millennium. *J Perinatol* 2001; 21 (Suppl 1): S7-12.
- Dani C, Martelli E, Reali MF, et al. Fiberoptic and conventional phototherapy effects on the skin of premature infants. *J Pediatr* 2001; 138: 438-40.
- Tan KL. Comparison of the efficacy of fiberoptic and conventional phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. *J Pediatr* 1994; 125: 607-12.
- Vreman H, Wong R, Stevenson D, et al. Light-emitting diodes: A novel light source for phototherapy. *Pediatr Res* 1998; 44: 804-9.
- Ennever J. Blue light, green light, white light, more light: Treatment of neonatal jaundice. *Clin Perinatol* 1990; 17: 467-481.
- Erdeve O, Tiras U, Dallar Y. Rebound bilirubin measurement is not required for hyperbilirubinemia regardless of the background attributes of the newborns. *J Trop Pediatr* 2004; 50: 309.
- Kaplan M, Kaplan E, Hammerman C, et al. Post-phototherapy neonatal bilirubin rebound : a potential cause of significant hyperbilirubinemia. *Arch Dis Child* 2006; 91: 31-34.
- Vreman H, Wong R, Stevenson D. Phototherapy: Current methods and future directions. *Semin Perinatol* 2004; 28: 326-33.
- Seidman DS, Moise J, Ergaz Z, et al. A new blue light-emitting phototherapy device: A prospective randomized controlled study. *J Pediatr* 2000; 136: 771-4.
- Seidman DS, Moise J, Ergaz Z, et al. A prospective randomized controlled study of phototherapy using blue and blue-green light-emitting devices and conventional halogen-quartz phototherapy. *J Perinatol* 2003; 23:123-127.
- Chang YS, Hwang JH, Kwon HN, et al. In vitro and in vivo efficacy of new blue light emitting diode phototherapy compared to conventional halogen quartz phototherapy for neonatal jaundice. *J Korean Med Sci* 2005; 20: 61-4.

Ektopik Vajinal Üreter Tanısında Pyelogram Fazında Çekilen Bilgisayarlı Tomografinin Önemi

The Importance of Pyelography Phase Computed Tomography in The Diagnosis of Ectopic Vaginal Ureter

Uğur Toprak, Aysun Erdoğan, Eşref Paşaoğlu, M. Alp Karademir

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara

On yaşında hasta, yıllardır süren, günde 1 ped kadar vajinal ıslanma yakınması ile hastanemize başvurdu. Bunun dışında herhangi bir yakınması yoktu. İşeme deseni, fizik muayene bulguları ve laboratuvar testleri normaldi. Daha önce intravenöz ürografi ve bilgisayarlı tomografi ile incelenen ancak yalnızca bilgisayarlı tomografik ürografi ile tanısı konulan bu olgu sunulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: bilgisayarlı tomografi, ultrasonografi, vajinal ektopik üreter

A ten-year-old female patient was admitted to the hospital with vaginal wetting of one pad a day for several years. The patient had no other complaints. Her micturition pattern and the findings of physical examination and laboratory studies were normal. A case, previously evaluated with intravenous urography and computer tomography but whose diagnosis was established only through computer tomographic urography has been presented.

Key Words: computed tomography, ultrasonography, vaginal ectopic ureter

Ektopik üreter, özellikle çift toplayıcı sistemi bulunan kız çocuklarında, inkontinansın spesifik bir nedenidir. Devamlı idrar damlaması bu malformasyon için karakteristiktir. Ancak ektopik üreter tanısının konulması, tuvalet eğitimi tamamlanmamış çocuklarda gecikmektedir. Bu olgular, enürezis sanılarak gereksiz birçok invaziv tanısal ve tedavi edici yöntemlere maruz kalmaktadır.

Daha önce intravenöz ürografi (IVU) ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile incelenen ancak yalnızca BT ürografi ile tanı alan olguyu sunuyoruz.

OLGU SUNUMU

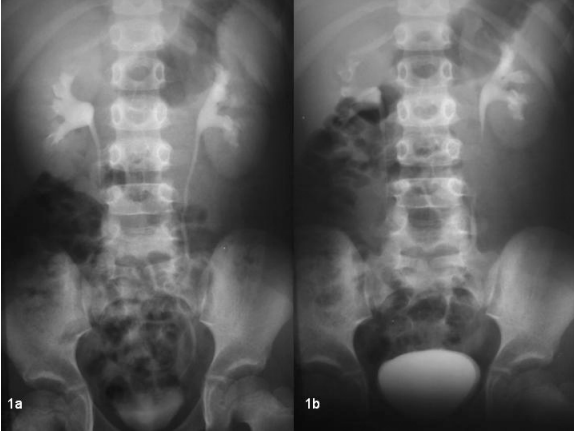
On yaşında hasta, yıllardır süren, günde 1 ped kadar vajinal ıslanma yakınması ile hastanemize

başvurdu. Bunun dışında herhangi bir yakınması yoktu. Fizik muayenesi ve üroflowmetride idrar akım hızı ve şekli normaldi. Laboratuvar testleri normal sınırlardaydı. Hastaya daha önce dört kez intravenöz ürografi (Şekil 1a ve b), ultrasonografi (US) ile bir kez de nefrogram fazında bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmiş ve herhangi bir tanısal bulgu elde edilemediği öğrenildi. Bu nedenle hastaya 30 dakika gecikme zamanı BT ürografi çekildi. BT'de sol böbrekte çift toplayıcı sistem ve komplet çift üreter ile üst pol böbrek parankiminde atrofi, toplayıcı sisteminde dilatasyon izlendi. Üst polü drene eden üreter pelvik fossada dilatasyon gösterip; mesane posteriorundan geçerek vajen sol anterior duvarına ektopik olarak açılıyordu (Şekil 2,3 ve 4a-b).

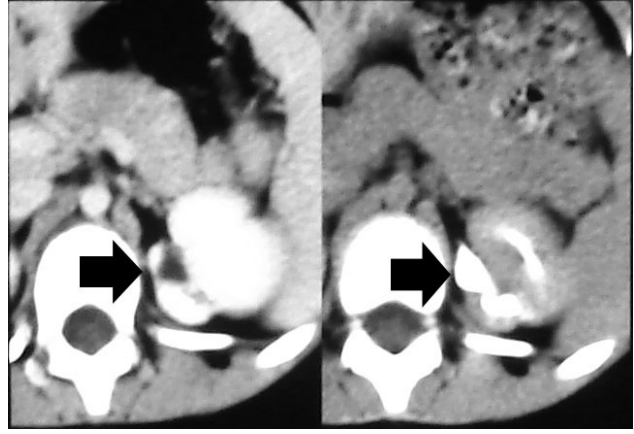
Başvuru tarihi: 30.03.2006 • Kabul tarihi: 21.12.2006

İletişim

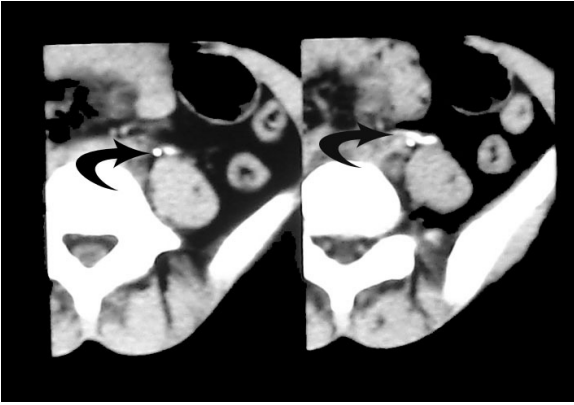
Uğur Toprak
Hürriyet Caddesi 26/11. Dikmen, Ankara
Tel : (312) 508 44 47
E-posta adresi : toprakugur@yahoo.com



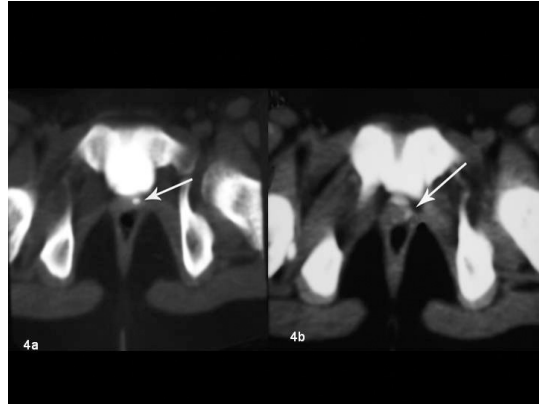
Şekil 1a ve b: Intravenöz ürogramin sırasıyla 15. ve 30. dakikalarındaki alınan grafişlerde ektopik üreterin izlenemediği dikkati çekmektedir.



Şekil 2: Nefrogram ve pyelogram fazındaki BT'de sol böbrek üst polde çift toplayıcı sistem, üst pol parankiminde atrofi, kalikslerinde dilatasyon izlenmekte (siyah oklar).



Şekil 3: İliak fossa düzeyinden geçen kesitte, solda çift üreter izlenmekte (kıvrık oklar).



Şekil 4a ve b: Solda, ektopik üreterin mesane posteriorundan geçiş vajan anterior duvarında sonlandığı görülmüştür (beyaz oklar).

Hasta bu bulgular ışığında opere edildi. Sol böbrek üst polü parsiyel nefrektomi yapılarak çıkarıldı. Ektopik üreter de eksize edildi. Komplikasyon gelişmeyen hastada, postoperatif vajinal ıslanma yakınması kesildi.

TARTIŞMA

Normalde üreteral orifisler mesane trigonu üzerinde yer almalıdır. Üreter orifisinin mesane boynuna veya trigon dışında bir noktaya açılmış olmasına ektopik üreter denir. Üreteral orifis normale gö-

re daha lateralden açılıyorsa buna lateral ektopi, daha medialde veya mesane boynunun alt kısımlarında üretraya yakın bir pozisyonda açılıyorsa buna da medial veya kaudal ektopi denir (1,2).

Üreter tomurcuğu, mezonefrik kanaldan normalde ayrılması gereken yerin daha yukarisından ayrıldığı takdirde, mesaneye ulaşmadan önce mezonefrik kanalın yolunu izleyerek daha uzun süren bir göç yapmak zorunda kalmaktadır. Bu durumda üreter mezonefrik kanaldan tamamen ayrıldığında mesaneye daha medial ve aşağıdan giriş yapmak zo-

runda kalacaktır. Üreter mezonefrik kanaldan ayrılmadığı takdirde bu kez de mezonefrik kanaldan gelişen bir başka yapının içinde sonlanacaktır. Duplikasyonun olmadığı sistemlerde üreter ektopisinin nasıl geliştiğini açıklayan bu embriyopatogenez, duplike sistemlerdeki üst kutup üreteri için de geçerlidir. Bu nedenle ektopik bir üreter her iki cinste de trigona olması gereken yerin dışında bir noktaya, mesane boynuna veya üretraya açılmış olabilir. Ektopik üreter, populasyonda % 0.025 sıklıkta görülür. Yaklaşık % 10'u bilateralidir. Kızlarda, erkeklerden 6 kat fazla rastlanmak-

ta; çoğunlukla, kızlarda duplike sistemi, erkeklerde tek sisteme drene etmektedir. Duplike sistemde, ektopik üreter yaklaşık % 80 oranında üst polü drene etmektedir. Ektopik üreter, erkeklerde mesane boynu/prostatik üretrada (% 48), seminal vezikülde (% 40), ejakulatör duktusta (% 8), vaza deferenste (% 3), veya epididimde (% 0.5); kızlarda mesane boynu/üretrada (%35), vestibülde (% 30), vajende (%25) veya uterusunda (% 5) sonlanmaktadır (1,2).

Ektopik açılımlı üreterlerin üst uçlarında da genellikle bir sorun vardır. Ektopik üreter mezonefrik kanaldan anormal bir düzeyde ayrıldığından metanefrik blastemi yeterince uyaramamakta ve bunun sonucu ektopik üreterlerin drene ettiği böbrekler de genellikle displazik olmaktadır. Üreterosel de ektopik üretere eşlik edebilmektedir (1,2).

Ektopik üreterde erkekler ile kızlar arasındaki temel farklılık, kızlarda üreterin, inkontinans ile ilişkili olarak, kontinans mekanizmasından sorumlu mesane boynu ve eksternal sfinkterinin daha distalindeki bir seviyede sonlanma-

sıdır. Bu da, kız olguların yarısında karşılaşılan normal işeme desenine rağmen devamlı damlama şeklindeki inkontinansın klasik öyküsünü oluşturur (1,3).

İlk inceleme yöntemi US olmalıdır. US'de duplikasyon ve üreteroselden kaynaklanan obstruksiyon görülebilir. Geniş üreter trasesi boyunca takip edilebilir. Bazen, üst poldeki anormal böbrek kısmı US'de saptanamayacak kadar küçük olabilir, tanı üst pol kaliksini yokluğu veya üst polün medial yüzündeki artmış böbrek dokusu ile konulabilir. Bazen ektopik üreterin giriş noktası IVU'da gösterilebilirken, dilate üst polün azalmış fonksiyonu nedeni ile çoğu kez opaklaşmaz. Ektopik üreter üriner sistem dışına drene oluyorsa, ektopik insersiyon voiding sistoüretrografi ile görülmeyebilir. Bu nedenle bu olgularda son yıllarda MR ürografi yapılabilmekte ve dilate toplayıcı sistem, ektopik üreter ve üreterosel, ektopik üreterin ekstravezikal insersiyon noktası demonstre edilebilmekte ve malformasyon bütünüyle ortaya konulabilmektedir(4,5). Olgumuzda, IVU'da tanısal bulgu elde edilememiştir. MR incelemesi, hastanın klostrofobisi

nedeni ile yapılamamıştır. Büyük olasılıkla, küçük olmasından dolayı atrofik böbrek dokusu US'de de gözden kaçmıştır. Ancak nefrogram fazında çekilmiş BT'de atrofik böbrek dokusu görüntülenebilirken bu alandaki toplayıcı sistem dilatasyonu, ektopik üreter ve vajinal insersiyonun görüntülenmesi mümkün olmamıştır. Renal lezyonların değerlendirilmesinde, lezyonun kontrastlanma deseni, erken fazda parankimden ayırt edilemeyen lezyonun görüntülenmesi ve toplayıcı sistem ile ilişkisinin gösterilmesinde parankimal-pyelogram fazlarının incelemeye dahil edilmesi önerilmektedir (6). Bunun ışığında olgumuzda da, anomalinin global olarak demonstrasyonu incelemeye BT ürografinin dahil edilmesiyle mümkün olmuştur.

Tedavisinde güncel yaklaşım, anomalili böbrek kısmının nefron korucu cerrahiye ve vajene drene olan üreterin çıkarılmasıdır (7,8).

Benzer olgularda pyelogram fazında da BT'nin incelemeye dahil edilmesini eğer mümkünse MR ürografi incelemesini önermekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Fernbach SK, Feinstein KA, Spencer K et al. Ureteral duplication and its complications. Radiographics 1997; 17:109-117.
2. Van Houtte JJ. Ureteral ectopia into a wolffian duct remnant (Gartner's ducts or cysts) presenting as a urethral diverticulum in two girls. AJR Am J Roentgenol 1970; 110: 540-545.
3. Ahmed S, Barker A. Single system ectopic ureters: a review of 12 cases. J Pediatr Surg 1992; 27: 491-496.
4. Kibar Y, Avcı A, Akay O et al. Dribbling of urine due to ectopic vaginal insertion of an upper pole ureter diagnosed by magnetic resonance urography. Int Urol Nephrol 2005; 37: 695-7.
5. Krishnan A, Baskin LS. Identification of ectopic ureter in incontinent girl using magnetic resonance imaging. Urology 2005; 65:1002.
6. Toprak U, Erdogan A, Gulbay M et al. Preoperative evaluation of renal anatomy and renal masses with helical CT, 3D-CT and 3D-CT angiography. Diagn Interv Radiol 2005; 11: 35-40.
7. Oge O, Ozeren B, Sonmez F. Nephron-sparing surgery in a duplex system associated with a vaginal ectopic ureter. Pediatr Nephrol 2001; 16:1135-6.
8. Zoller G, Zappel H, Ringert RH. Ectopic ureter - a not considered cause of persisting enuresis in girls. Klin Padiatr 2001; 213: 314-6.

Staghorn Özellikte Dev Üreter Taşı

Staghorn Like Giant Uretral Stone

Ümit Yaşar Ayaz¹, Alper Dilli¹, Mustafa Aldemir²

¹SSK Ankara Eğitim Hastanesi Radyoloji Kliniği
²SSK Ankara Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği,

Geyik boynuzu (staghorn) şeklindeki taşlar, böbrek içinde görülebilen taşlardır. Böbrek fonksiyonlarını, oluşum ve büyüme süreleri boyunca kendilerinin oluşumunu engelleyecek dereceye kadar bozmayan ve zaman içinde toplayıcı sistemin şeklini alarak büyüyen taşlar bu gruptandır. Sol üreterinde 54 x 24 mm dev boyutlara ulaşmış staghorn şeklinde bir taş bulunan olgumuzu, direkt üriner sistem (DÜS) radyografisi, intravenöz pyelografi (İVP), retrograd pyelografi ve ultrasonografi (US) bulgularıyla sunmayı amaçladık.

Anahtar Sözcükler: Staghorn taş, Üriner sistem, Üreter taşı, İVP, US

Staghorn stones are urinary stones that have the possibility to disturb the normal kidney physiology, though they do not reduce the renal functions to such a level that will prevent their formation, at least during the course of their progression. During the formation process, staghorn stones take the shape of renal pelvicaliceal system. Staghorn stones may develop in kidney in pathologic conditions, but it is unusual to find a staghorn shaped stone in the other parts of the urinary system. In literature, a urinary staghorn stone in extra-renal location was reported in a bifid ureter and called as giant ureteral staghorn stone. We report a case of a huge, staghorn like, left ureteral stone measuring 54 x 24 mm, with abdominal radiography, intravenous pyelography, retrograd pyelography and ultrasonography findings.

Key Words: Staghorn stone, Urinary system, Ureteral stone, İVP, US

Geyik boynuzu (staghorn) şeklindeki taşlar, böbrek içinde görülebilen taşlardır. Böbrek fonksiyonlarını, oluşum ve büyüme süreleri boyunca kendilerinin oluşumunu engelleyecek dereceye kadar bozmayan ve zaman içinde toplayıcı sistemin şeklini alarak büyüyen taşlar bu gruptandır. Dev boyutlarda olduğu için rapor edilen üreter taşları genellikle elonge şekilli olmakla beraber, literatürde bifid bir üreterde büyümüş, çatal şeklinde dev bir üreter taşı bildirilmiş ve bunun için "dev staghorn üreter taşı" ifadesi kullanılmıştır.

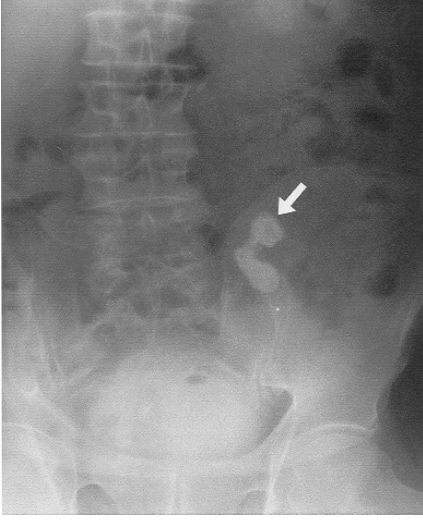
OLGU SUNUMU

Altı aydır sol böğür ağrısı ve idrar yaparken yanma yakınması ile hastanemize başvuran 65 yaşındaki erkek hastanın direk üriner sistem (DÜS) radyogramında, sol da L5 vertebra transvers prosesi lateral komşuluğunda, boyutları 54 x 24 mm olarak ölçülen; lobule konturlu, yer yer lamellar görünüme sahip staghorn şeklinde opasite görüldü. Öncelikle inferior yerleşimli bir böbreğin toplayıcı sisteminin şeklini almış olabilecek "staghorn taşı" düşünüldü. İntravenöz pyelografi (İVP) tetkikinde sol böbrekte atrofik görünüm, parankim kalınlığında azal-

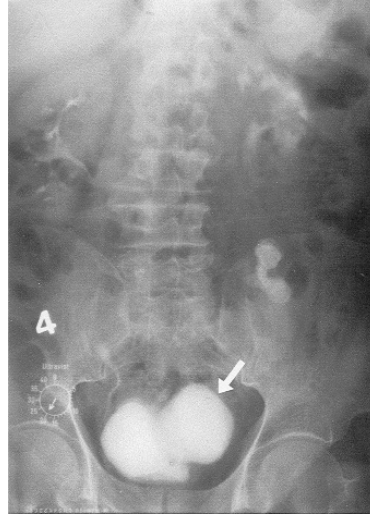
Başvuru tarihi: 31.08.2006 • Kabul tarihi: 21.12.2006

İletişim

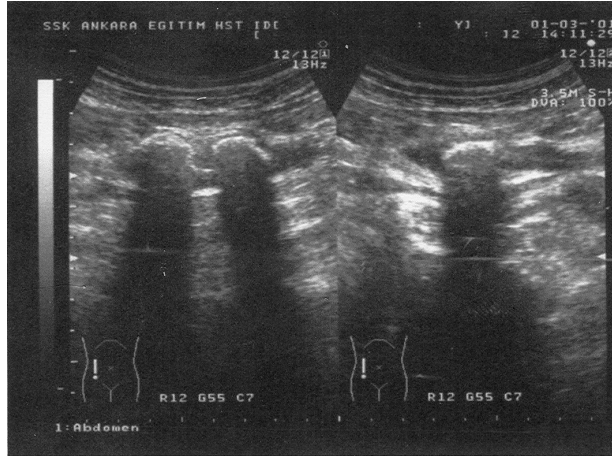
Dr. Ümit Yaşar Ayaz
Mersin Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi
Radyoloji Kliniği Güneykent, Mersin
Tel : (324) 223 07 01
GSM : (537) 763 94 42
E-posta adresi : umityasarayaz@yahoo.com



Şekil 1: Üriner sistem radyogramında, L5 vertebra sol transvers prosesinin lateral komşuluğunda 54 x 24 mm boyutlarında, lobüle konturlu, yer yer lamellar görünümüne sahip staghorn şeklinde opasite (ok) izleniyor. Üriner sistem grafisi İVP tetkikinden 5 saat sonra elde edilen grafi olduğundan, mesane lokalizasyonunda kontrastlı rezidü idrara ait opasite görülüyor.



Şekil 2: İVP'de, üriner sistem radyogramında izlenen staghorn görünümündeki opasiteye ilave olarak, sol böbrek boyut ve parankim kalınlığında azalma (atrofi) ile toplayıcı sistemde dilatasyon görülüyor. Ayrıca mesane sol lateral kesiminde divertiküle ait görünüm dikkati çekiyor (ok).



Şekil 3: Batın sol yan kesiminden elde edilen US görüntülerinde, üreter trasesine uyan lokalizasyonda tübüler bir yapı içinde, posteriora doğru yoğun akustik gölge veren lobüle şekilli ekojen oluşum izlenmektedir.

ma, toplayıcı sistem dilatasyonu ve mesane sol lateral kesiminde divertiküle ait görünüm izlendi (Şekil 1,2). Opasitenin sol üreter trasesine uygun yerleşimli olduğu izlenmekle beraber, üreterle ilişkisi İVP ile net olarak gösterilemedi. Ultrasonografi (US) incelemesinde “staghorn” şeklindeki oluşu-

mun, kraniokaudal uzanım gösteren dilate tübüler bir yapı içerisindeki konumu ve şekli ortaya kondu. Burada, lobüle şekilli olduğu ve posteriorunda yoğun akustik gölge olduğu görüldü (Şekil 3). US ile ayrıca, mesane ile dar bir boyunla birleşen ve daha önce İVP'de izlenen, 73 x 60 mm boyutlarındaki divertikül de izlendi (Şekil 4). Daha sonra hastaya retrograd

pyelografi tetkiki yapıldı. Bu incelemeyle, bahsedilen oluşumun dilate sol üreter içinde yerleşmiş ve üreterin kıvrımlı şeklini almış olan “staghorn” şeklindeki olası bir taşa ait olduğu görüldü (Şekil 5).

Bundan sonra başka bir görüntüle-

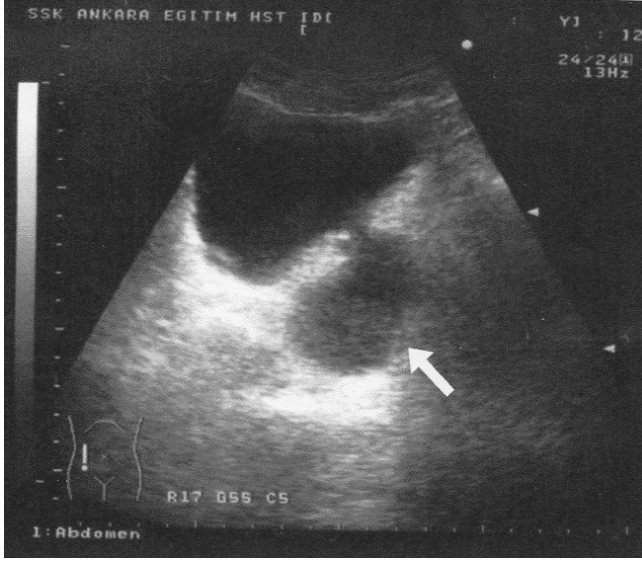
me yöntemine gerek duyulmadı ve hasta operasyona alındı. Sol nefrektomi ve sol üreter 2/3 üst kesimi rezeksiyonu yapıldı. Tarif edilen staghorn şeklindeki opasitenin bir üreter taşına ait olduğu görüldü.

TARTIŞMA

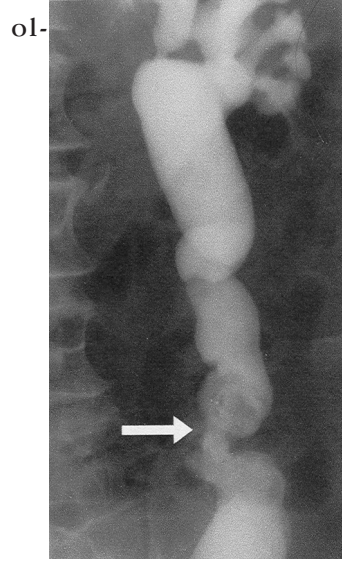
Üreter taşlarının çoğunluğu böbrek toplayıcı sisteminden köken almakta ve sonra üreterlere inmektedirler. Çapları 4 mm'den daha küçük taşların üreterden geçmeleri kolaydır ama çapları 1 cm'den büyük veya 0,1g.'dan daha ağır taşların geçme olasılığı daha zayıftır. Pietrow ve ark. (7), primer üriner taş patolojisi bulunan pediatrik yaş grubundaki 129 hastayı retrospektif olarak incelemişler ve 4 ila 5 mm'den daha büyük üreter taşlarınının çocuklarda nadiren üreterden spontan geçiş gösterebildiğini bildirmişlerdir.

Böbrekten yakın zamanda üretere geçmiş bir taş genellikle yuvarlak veya oval şekillidir. Bununla beraber, taş üreterde belli bir süre kaldıktan sonra, uzun çapı transvers çapından daha büyük hale gelir ve böylece taş elonge bir görünüm alır. Çoğu üreter taşları 2 cm'den küçüktür ve bir üreter taşının boyutlarının 1 x 2 cm'den daha büyük olması nadir bir durumdur. Bazen üreter taşları birden fazla olabilir ve 5 cm büyüklüğe ulaşabilir. Fakat dev üreter taşları (uzunluğu 10 cm'den fazla ve ağırlığı 50 g.'dan çok olan taşlar) çok nadirdir ve genellikle yıllarca tedavi olmayan hastalarda gelişim gösterirler (1).

Dev üreter taşlarının bazı olgularda üriner sistem tüberkülozu, üreter striktürü, ureterosele bağlı obstrüksiyon, primer megaüreter ve bifid üreter gibi üriner sistem anomalileri ve patolojileri ile birlikte görülebildiği de bildirilmiş-



Şekil 4: Mesane düzeyinden elde edilen US görüntüsünde, mesane sol posterolateralinde, mesane ile dar bir boyunla birleşen, 73 x 60 mm boyutlarında divertiküle ait görünüm izleniyor (ok).



Şekil 5: Retrograd pyelografide, önceki incelemelerde saptanan radyo-opasitenin dilate sol üreterin orta kesiminde yerleşmiş ve üreterin kıvrımlı şeklini almış bulunan staghorn görünümündeki taşa ait olduğu izlenmektedir (ok). Bu bulgu cerrahi operasyonla doğrulanmıştır.

tir (3-6). Bizim olgumuzda ise büyük boyutlarda bir mesane divertikülü patolojiye eşlik etmekteydi.

Bu olguda, üriner sisteme yönelik elde edilen radyogramdaki “staghorn” şekilli opasitenin üreter içinde olup olmadığı, İVP ve US ile kesin olarak tayin edilemedi. Tanı koymada ve üreter taşının lokalizasyonunu kesin olarak göstermede retrograd pyelografi incelemesi başarılı sonuç vermiş ve cerrahi operasyon kararının alınmasında önemli ve kritik bir rol üstlenmiştir. İVP'nin kontrendike

duğu ender durumlarda ve ultrasonografi bulgularının normal olduğu üreter taşına bağlı dilate olmayan obstrüktif üropati gibi durumlarda da, retrograd ve antegrad pyelografi önerilmiştir (8).

Olgumuzdaki üreter taşı, böbrek toplayıcı sisteminde yerleşmiş “staghorn” şeklindeki taşlarla görünüm olarak benzerlik göstermektedir. Bu taşın, böbrek kökenli bir üreter taşının üreter içinde büyümesi ve bu arada idrar pasajına izin vererek akut obstrüksiyon yapmadan ve sol böbrek fonksiyonlarını tamamen

bozmadan kendi gelişimi için gerekli koşulları sağlaması sonucu oluştuğunu düşündük. Bunun yanında, sol böbrekteki atrofi sürecinden de yine bu taşın sorumlu olduğunu düşündük. Sonuç olarak, bu olgudaki “staghorn” görünümündeki taşın üreter içindeki lokalizasyonunu göstermede konvansiyonel radyolojik yöntemlerin ve US'nin, uygun algoritmlerle ve kombine olarak kullanıldığında yeterli ve etkin olduğunu gördük.

KAYNAKLAR

1. Sabnis RB , Desai RM , Bradoo AM , et al. Giant ureteral stone. J Urol 1992; 148:861-862.
2. Fagelman M. Letters to the editor.Re: Giant ureteral stone. J Urol 1993; 150:486 .
3. Metin A, Bulut O, Atahan Ö et al. Giant ureteral calculus due to tuberculosis. Int Urol Nephrol 1993; 25:543-545.
4. Golomb J, Korczak D, Lindner A. Giant obstructing calculus in the distal ureter secondary to obstruction by a ureteroce-
5. Delakas D, Daskalopoulos G, Karyotis I, et al. Giant ureteral stone in association with primary megaureter presenting as an acute abdomen. Eur J Radiol 2002; 41:170-172.
6. Hemal AK, Sharma DK, Sood R, et al. Giant staghorn ureteral calculus . Urol Int 1995; 54:177-178.
7. Pietrow PK, Pope JC, Adams MC et al. Clinical outcome of pediatric stone disease. J Urol 2002; 167:670-673.
8. Spital A, Spataro R. Nondilated obstructive uropathy due to a ureteral calculus. Am J Med 1995;2002; 167:670-673.

Left Ventricular Pseudoaneurysm With Interventricular Septal Rupture As A Complication Of Myocardial Infarction Detected By 4D Echocardiography

Sol Ventrikül Psödoanevrizmasıyla Birlikte İnterventriküler Septum Rüptürünün Birlikte Olduğu Myokardiyal İnfarktüs Komplikasyonunun 4 Boyutlu Ekokardiyografi İle Saptanması:

Nurcan Arat, Hakan Altay, İrfan Sabah

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara

Left ventricular (LV) pseudoaneurysms form when cardiac rupture is contained by adherent pericardium or thrombus. Myocardial infarction (particularly inferior wall myocardial infarction) is the leading cause of left ventricular pseudoaneurysms followed by cardiac surgery, trauma, and infection. Although LV pseudoaneurysms are not common, the diagnosis is difficult and they are prone to rupture. In this report we present a case who sustained inferior myocardial infarction, which was complicated by both an pseudoaneurysm on the inferior wall of the left ventricle and a ventricular septal rupture diagnosed by two and four dimensional transthoracic echocardiography.

Key Words: Pseudoaneurysm, myocardial infarction, ventricular septal rupture, 4D-echocardiography.

Sol ventrikül psödoanevrizmaları kardiyak rüptürün komşu perikard ya da trombus ile sınırlanması ile oluşur. Sol ventrikül psödoanevrizmalarının en sık sebebi miyokard infarktüsü (Mİ) (özellikle de inferiyor Mİ) olup, bunu kardiyak cerrahi, travma ve enfeksiyonlar takip etmektedir. Sol ventrikül psödoanevrizmaları sık görülmemekle birlikte, tanı güçtür ve rüptüre eğilimlidir. Bu makalede inferiyor Mİ ile başvuran ve transtorasik 2D ve 4D ekokardiyografi ile tanısı konulmuş olan, psödoanevrizma ile interventriküler septum rüptürü komplikasyonlarının birlikte geliştiği bir hasta incelendi.

Anahtar Sözcükler: Psödoanevrizma, miyokard infarktüsü, ventriküler septal rüptür, 4 boyutlu ekokardiyografi

Myocardial infarction accounted for most of left ventricular (LV) pseudoaneurysms followed by cardiac surgery, trauma, and infection. Ventricular free wall rupture occurs in most cases of pseudoaneurysm and is usually associated with sudden cardiac death because of hemopericardium and subsequent cardiac tamponade. This catastrophic complication occurs usually within a week after acute myocardial infarction. Since they are prone to rupture, immediate diagnosis is very important in these patients.

CASE REPORT

A 74 year old male patient with the complaint of angina for 15 days was hospitalized with the diagnosis of subacute inferior myocardial infarction (MI). He had hypertension for 5 years and no other cardiovascular risk factors. Since he was admitted with subacute MI he was not given any thrombolytic treatment. His blood pressure was 130/80 mmHg, heart rate was 89 beats/min. Cardiac auscultation revealed a 3/6 degree pansystolic murmur at meso-

Received: 31.08.2006 • Accepted: 21.09.2006

Corresponding author

Nurcan Arat
9. cadde 110. sokak Vadi 3000 sitesi A Blok D.no: 24
06400 Birlik Mahallesi, Ankara
Tel : (312) 306 11 29
E-mail adress : aratnurcan@gmail.com

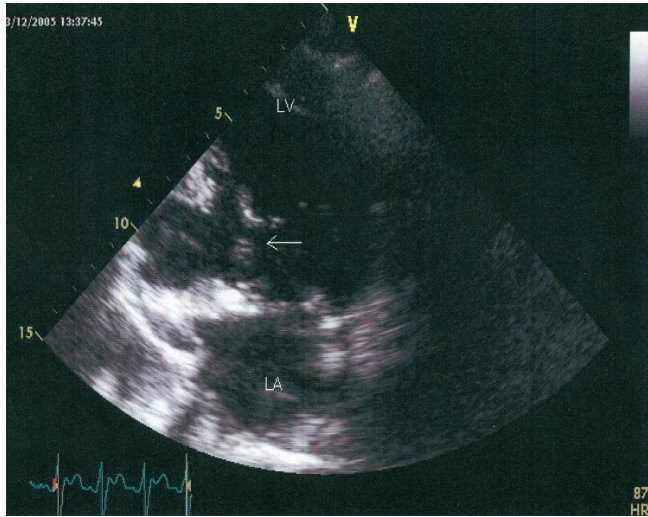


Figure 1: Discontinuity of myocardium (arrow) in pseudoaneurysm on the inferior wall of the left ventricle demonstrated by color flow Doppler transthoracic echocardiography in apical two chamber view.

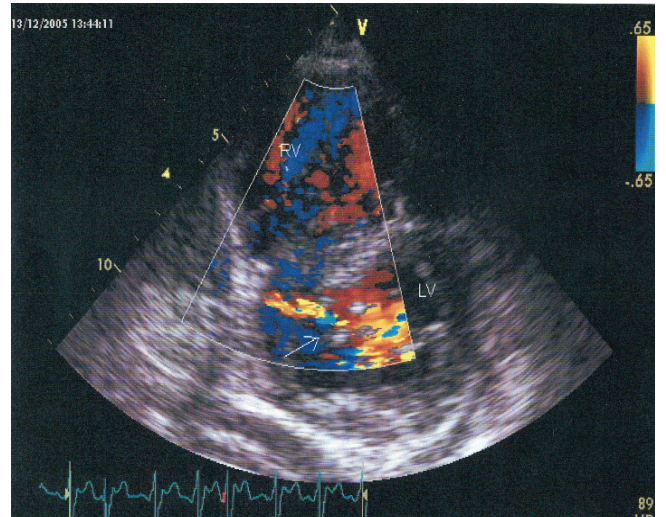


Figure 2: Color flow through ventricular septal rupture (arrow) demonstrated by color Doppler transthoracic echocardiography in parasternal short axis view at mitral valve level. LV; left ventricle, RV; right ventricle.

cardium. Electrocardiography revealed pathologic Q waves on inferior leads. Serum hemoglobin, hematocrit, urea, creatinin levels, CK-MB, LDH were 10.1 g/dL, 30.1%, 30 mg/dL, 1.21 mg/dL, 30 mg/dL, 862 U/L respectively. A two and four dimensional transthoracic echocardiography (GE, Vivid 7 Dimension, Horten, Norway) was done. There was discontinuity on basal region of inferior wall at 2D echocardiography, apical 2 chamber view. But there was a suspicion for interventricular septal rupture on basal region of interventricular septum which was not precisely differentiated from pseudoaneurysm at parasternal short axis view by color Doppler echocardiography (Figure 1, Figure 2). Left ventricular ejection fraction was 45%. By 4D echocardiography we achieved views simultaneously from different angles at the same cardiac cycle and tomographic slices have been developed from the same views. This new methodology, which allows us to take tomographic views of different slice thickness and different angles, clearly demonstrated basal muscular ventricular septal rup-

ture and pseudoaneurysm on the left ventricular inferior wall. (Figure 3, Figure 4, Figure 5). He underwent a coronary angiography that revealed 50% stenosis of mid of left anterior descending artery (LAD) and total occlusion of proximal of right coronary artery (RCA). Left circumflex (Cx) artery was giving grade 3 collateral flow to RCA. An intraaortic balloon pump was inserted immediately bridge to surgery. Hemodialysis was needed before surgery due to sudden increase in the urea and creatinine levels. Both of these complications were repaired successfully.

DISCUSSION

Most cases of LV pseudoaneurysms were related to myocardial infarction (particularly inferior MI). Inferior infarcts are approximately twice as common as anterior infarcts as the cause of this complication. Acute myocardial infarction is complicated by rupture of the myocardial free wall in about 6% of cases which occurs in the first 5 days in 50% of patients and

within 2 weeks in 90% of patients (1, 3) and usually is associated with sudden demise but may rarely result in pseudoaneurysm formation with unknown prevalence (2). Ventricular septal rupture occurs in 1-2 % of patients after acute MI in the prethrombolytic era but incidence has dramatically decreased in the post thrombolytic era (1). Ventricular septal rupture occurs with equal frequency in anterior and non-anterior sites (1). It may develop as early as 24 hours after MI but is usually seen 2 to 5 days after MI (1). Diagnosis is difficult because the most frequently reported symptoms are heart failure, chest pain and dyspnea, all of which are common in patients with coronary artery disease. In addition, patients also have nonspecific complaints such as cough, altered mental status, and dizziness that rarely elicit a concern for a LV pseudoaneurysm. Electrocardiographic and chest X-ray abnormalities are usually nonspecific. Left ventricular angiography is the most definitive test and can be useful in planning surgery since concomitant coronary angiography can be performed.

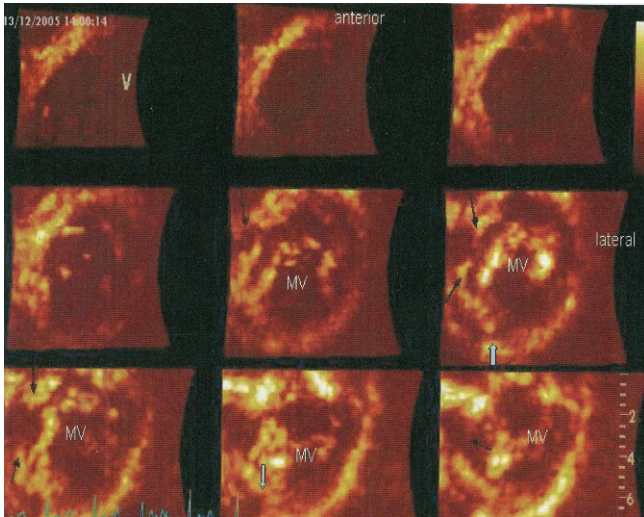


Figure 3: Apical to basal transversely acquired slices in apical four chamber view demonstrating interventricular septal rupture (black arrows) and pseudoaneurysm (white arrow) on the inferior wall by transthoracic 4D echocardiography. MV; mitral valve.

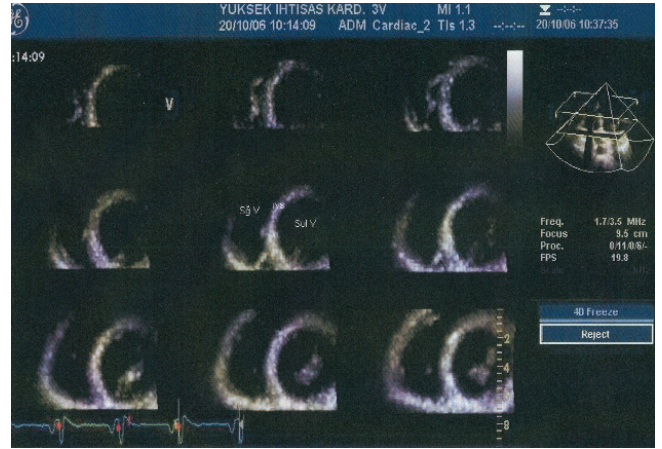


Figure 4: Apical to basal transversely acquired 9 slices in apical four chamber view of a normal left ventricle demonstrated by 4D echocardiography.

Transthoracic 2D echocardiography is the only alternative imaging modality that was usually not diagnostic. A definitive diagnosis was made in 26% of patients by 2D echocardiography. Because of this, for accurate diagnosis, this

onal echocardiography is a new method that can be useful in identification of these complications because it is less time consuming and non invasive method that can be done easily by an experienced echocardiographer. It

permits appreciation of different cardiac regions at the same time by using tomographic views from various windows which could be difficult to evaluate by 2D echocardiography.

In order to achieve the same data at 2D echocardiography, different cross sections should be obtained by using

multiple different image windows. However, image quality may not be good enough to make diagnosis at every image window. During 4D echocardiographic examination, only one best view at one image window and

only one cardiac cycle time may be sufficient. Despite, ventriculography makes help for diagnosis, it may increase cardiac complication risk and also renal complication risk, already present due to use of opaque material. Computed tomography may also be used for diagnosis but it's time consuming and it also needs opaque material.

As a consequence, both 2D and 4D echocardiographic methods can make diagnosis for this case. This case was presented because this was an infrequent complication of MI and at the same time it has got high mortality rate and long term survival after surgery was not common. This case was important because 4D echocardiography, which was newly started to be used in our country may offer an alternative practical way of diagnosis.

We could not find any case report published yet in the literature in which complication of post-MI ventricular septal rupture and pseudoaneurysm occurred concomitantly in the same patient.

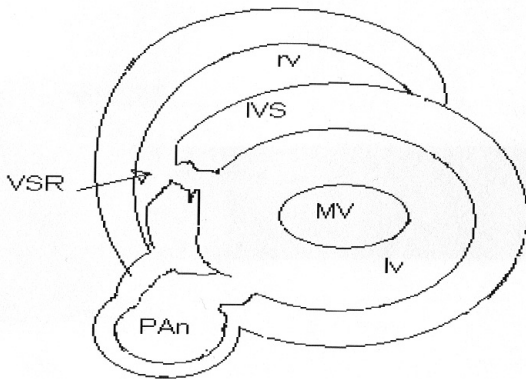


Figure 5: Schematic diagram of figure 3. lv; left ventricle, MV; mitral valve, rv; right ventricle, PAn; pseudoaneurysm.

test should be reinforced with other imaging modalities. Transesophageal echocardiography and MRI are alternative methods which appear to have diagnostic accuracies of 75% compared with angiography. Four-dimensi-

Survival of left ventricular pseudoaneurysm following acute myocardial infarction is rare. A few patients were reported to be alive with left ventricular pseudoaneurysm following myocardial infarction after surgery (4, 5). Surgical mortality is high among patients with basal septal rupture associated with inferior MI (70% compared with 30 % in patients with anterior infarcts) because of greater technical difficulty (1). There are limited experience of long term survivors following re-

pair of ventricular rupture and coronary revascularization (4). In this report we present a case in which both of these two complications occurred concomitantly. Both of these complications were repaired successfully and he has been living for 6 months with no symptoms but mild effort dyspnea.

REFERENCES

1. Griffin BP, Topol EJ. Manual of Cardiovascular Medicine. 2nd ed. U.S.A. Lippincott Williams and Wilkins, 2004. pp45-46.
2. Frances C, Romero A, Grady D. Left ventricular pseudoaneurysm. J Am Coll Cardiol, 1998; 32: 557-561.
3. Togni M, Hilfiker P, Follath F. Ruptured ventricular pseudoaneurysm. Heart. 1998; 80: 97.
4. Hung MJ, Wang CH, Cherng WJ. Unruptured left ventricular pseudoaneurysm following myocardial infarction. Heart. 1998; 80: 94.
5. Hurst Co, Fine G, Keyes Jw. Pseudoaneurysm of the heart. report of a case and review of literature. Circulation. 1963; 28: 427-36.

On-line Kütüphane

Kurumlar için, uluslararası yayınlara ulaşmanın en esnek yolu... Kurumunuzun üye olduğu yayınlara tüm üyeleriniz 7/24 ve istedikleri yerden bağlanabilirler.

www.iris-interaktif.com +90 (312) 447 16 79



İnvitro Kazanç Analizleriyle İşitme Cihazı Seçimi

Hearing Aid Selection By Insertion Gain Measurements

Ozan Bağış Özgürsoy, Babür Küçük

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Baş ve Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara

Amaç: Bu çalışmada ilk kez işitme cihazı önerilen sensörinöral işitme kayıplı hastalarda invitro kazanç ölçümleri yapılarak optimum kazanç sağlayan işitme cihazlarının belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Ellisekiz hastada işitme cihazı invitro kazanç analizleri yapıldı.

Bulgular: Hem subjektif hem de objektif yöntemlerle seçilen işitme cihazlarıyla yüksek performans elde edildi. Takip dönemi boyunca cihazından şikayet eden hasta olmadı.

Sonuç: İşitme cihazı invitro kazanç ölçümü pratik ve objektif bir değerlendirme yöntemidir. Bu ölçümler yardımı ile seçilen işitme cihazlarından beklenen performans alınabilmektedir.

Anahtar sözcükler: Sensörinöral işitme kaybı, işitme cihazı, işitme cihazı invitro kazanç ölçümleri.

Objectives: The purpose of this study was to prescribe the first hearing aids with highest performance for the patients who have sensoryneural hearing loss.

Materials and Methods: Insertion gain measurements were performed in 58 patients.

Results: High performance was noted for the hearing aids that were selected by subjective and objective methods. There were no patients suffering from hearing aids, during the follow-up.

Conclusion: Insertion gain measurements are the practical and objective methods of hearing aids' evaluation. The expected performance would be obtained from the hearing aids that are prescribed by these measurements.

Key words: Sensoryneural hearing loss, hearing aids, insertion gain measurements.

Sensörinöral işitme kaybı olan hastaların rehabilitasyonunda amaç, uygun işitme cihazının ilk başvuruda seçilmesi olmalıdır (1). Baştan uygun cihaz seçilmediğinde, hastalara sonradan verilecek yoğun cihaz eğitiminin bu hatayı telafi etmediği ve klinik rehabilitasyonun işe yaramadığı rapor edilmiştir(2). Ülkemizde bu hastalar için işitme cihazları çoğu kez subjektif değerlendirmeler ve klinik tecrübeye dayanan geleneksel metodlarla seçilmektedir. Seçilen işitme cihazının performansı da yine benzer metodlarla değerlendirilmektedir(3,4). Gele-

neksel yöntemlerle seçilen işitme cihazlarının yaklaşık yarısının yetersiz olduğu bildirilmiştir (5). Günümüzün modern odyoloji ünitelerinde ise işitme cihazlarının invitro kazanç değerlerini ölçen ve bu cihazların performanslarını değerlendiren objektif yöntemler kullanılmaktadır (6-15).

Modern odyoloji ünitelerinde kullanılan analiz cihazlarıyla sensörinöral işitme kayıplı hastaların dış kulak yolundan ses basınç düzeyleri ölçülerek hedef işitme kazancı ve cihazlı işitme kazancı tespit edile-

Başvuru tarihi: 31.08.2006 • Kabul tarihi: 02.04.2007

İletişim

Dr. Ozan Bağış Özgürsoy
Başçavuş Sok, 91/10, Küçüksat, 06660, Ankara, Türkiye.
Tel : (312) 310 33 33/2289-2370
Faks : (312) 310 50 58
E-posta adresi : ozanozgursoy@yahoo.com

bilmektedir. Hedef kazanç (target gain), işitme düzeyini her frekansta hastanın ihtiyacı olduğu kadar yükseltecek işitme kazancıdır. Cihazlı kazanç (insertion gain) ise cihazlı ve cihazsız durumda dış kulak yolundaki spesifik bir noktada ölçülen ses basınç düzeyleri arasındaki fark olarak tanımlanmıştır (5,16, 17). Bu ölçümlerin sonunda her hasta için optimum işitme kazancı sağlayan cihazlar belirlenerek hastaya en uygun işitme cihazı seçilebilmektedir. İn vitro kazançları ölçülerek uygulanan işitme cihazlarının performansının geleneksel yöntemlerle seçilen cihazlarınkinden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (18).

Bu çalışmada ilk kez işitme cihazı önerilen sensörinöral işitme kayıplı hastalar için performansı en yüksek işitme cihazlarının belirlenmesi amaçlandı. Bu amaçla subjektif değerlendirmelerle birlikte objektif analiz yöntemleri kullanıldı, temel olarak işitme cihazlarının performans analizi üzerinde durulurken işitme cihazı endikasyonları, cihaz tipleri ve bu cihazlara ait ayrıntılı teknik konular tartışma dışında bırakıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2000-2003 yılları arasında polikliniğimize uzun süreli işitme kaybıyla başvuran ve sensörinöral işitme kaybı tanısıyla ilk kez işitme cihazı önerilen 32 erkek ve 26 kadın hasta dahil edildi. Hastaların yaşları 53 ile 79 (ortalama 65.8) arasında değişmekteydi. Bütün hastalar ayrıntılı anamnezleri alınıp rutin kulak burun boğaz muayeneleri yapıldıktan sonra İşitme-Konuşma-Denge ünitemizde değerlendirildi. Her hastanın saf ses eşik odyogramı (ISO 1964) elde edilerek frekanslara göre işitme kaybı düzeyi belirlendi. Kelime testleri yapıldı. Daha sonra hastalar MS 25 Analiz Cihazı (Hearing Aid Analyzer

MS 25, Audiometrics Inc.,USA) ile değerlendirildi. Çalışmaya sadece analog işitme cihazı verilen hastalar dahil edildi.

MS 25 Analiz Cihazı İle Değerlendirme: Bu değerlendirme hep aynı kişi tarafından ses izolasyonu yapılmış özel bir odada gerçekleştirildi. İşleme mikrofonun kalibrasyonu başlandı. Sonra silikon tüp mikrofon hastanın dış kulak yoluna yerleştirildi ve ses basınç düzeyleri ölçüldü. Ardından hastalarının saf ses eşik odyogramları girilerek cihazın hafızasına kaydedildi ve her hasta için bir hedef kazanç eğrisi elde edildi. Bu işlem esnasında National Acoustic Laboratories' "NAL" preskripsiyon formülü¹⁹ kullanıldı. Daha sonra odyograma ve hedef kazanç eğrisine göre işitmenin düşük olduğu frekanslarda işitme düzeyini hastanın ihtiyacı olduğu kadar yükseltecek bir kulak arkası işitme cihazı belirlendi. Bu işitme cihazı, tüp mikrofon dış kulak yolunda iken, dış kulak yolunu tamamen tıkayan ve hasta için özel olarak hazırlanmış yumuşak kulak kalıbı ile yerleştirildi. Ardından 250, 500, 1000, 2000, 4000 Hertz (Hz) frekanslarda olmak üzere cihazlı kazançlar ölçülerek her hasta için bir cihazlı kazanç eğrisi elde edildi. Cihazlı kazanç eğrisinin hedef kazanç eğrisiyle çakışması amaçlandı. Bu arada cihaz kulağında hastalara cihazlı konuşma testleri uygulanarak cihazdan memnuniyet subjektif olarak değerlendirildi. Bu subjektif değerlendirmede İsveç Göteborg Üniversitesi Odyoloji Departmanında kullanılan hasta anketi⁹ Türkçe'ye çevirilerek kullanıldı. Cihazlı kazanç değerleri yeterince yüksek olmadığında veya subjektif değerlendirmede cihaz memnuniyeti konusunda kararsız kalındığında hastaya benzer özellikte başka bir cihaz aynı yöntemle denendi. Yeni bir cihazlı kazanç eğrisi elde edilip önceki cihazıyla karşılaştırıldı. Gerekli görüldüğü takdirde

üçüncü bir cihaz denenerek benzer şekilde karşılaştırma yapıldı. Özellikle yüksek frekanslarda yeterli cihazlı kazanç sağlanması hedeflendi. Tüm objektif ve subjektif değerlendirmeler sonunda hastanın işitmesinde optimum kazanç sağlayan ve hastanın kullanımına en uygun olan kulak arkası analog işitme cihazı seçildi ve hastaya cihaz kullanımı hakkında bilgi verildi.

Tüm hastalar, kendileri için belirlenen işitme cihazı ve kulak kalıbı ile geçirdikleri 3 haftalık deneme ve adaptasyon periodu sonunda tekrar değerlendirildi. Kulak kalıbına ve işitme cihazına bağlı şikayetlere göre gereken modifikasyonlar yapıldı. Cihaz konusunda ileri derecede memnuniyetsiz olan hastalara aynı yöntemlerle başka bir cihaz alternatifi sunuldu ve yeni bir deneme süresi verildi. Deneme ve adaptasyon periyodu tamamlandıktan sonra hastalar 6 ay arayla kontrole çağrıldı.

BULGULAR

Elde edilen saf ses eşik odyogramlarında hastaların işitme düzeyleri geniş bir decibell (dB) değer aralığında değişmekteydi. Gerek odyogramlar gerekse subjektif değerlendirmeler sonunda hastalar sosyal açıdan da değerlendirildiklerinde tüm hastaların işitme düzeyleri bir işitme cihazı desteği gerektirecek kadar düşük bulundu. Frekanslara göre hesaplandığında bütün hastaların 250, 500, 1000, 2000 ve 4000 Hz'deki işitme düzeylerinin ortalaması sırasıyla 30, 24, 34, 58 ve 68 dB olarak bulundu (Tablo 1).

MS 25 analiz cihazıyla belirlenen hedef kazanç ve cihazlı kazanç değerlerinin paralellik gösterdiği ve hedef kazançlara benzer cihazlı kazançlar elde edildiği görüldü. Özellikle yüksek frekanslarda (2000-4000 Hz) yeterli kazanç elde edilmişti (Tablo 2).

Tablo 1. Odyograma göre işitme düzeyi ortalama değerleri ve değer aralıkları

	Frekans (Hz)				
	250	500	1000	2000	4000
Ortalama İşitme Düzeyi (dB)	30	24	34	58	68
İşitme Düzeyi Değer Aralığı (dB)	15-80	10-80	20-75	40-95	50-99

Tablo 2. Hastalara ait hedef işitme kazancı ve cihazlı işitme kazancı değerleri

	Frekans (Hz)				
	250	500	1000	2000	4000
Hedef Kazanç					
Ortalama Değer (dB)	10	18	28	32	32
Değer Aralığı (dB)	0-25	5-35	15-45	20-40	20-40
Cihazlı Kazanç					
Ortalama Değer (dB)	14	20	34	36	36
Değer Aralığı (dB)	10-25	10-35	20-50	25-50	25-50

Yeterince yüksek cihazlı kazanç elde edilen ve cihazlı işitmesinden şikayeti olmayan hastalarda başka bir cihazın denenmesine gerek duyulmadı. Ancak subjektif değerlendirme esnasında cihaz memnuniyeti konusunda kararsız kalındığında hastaya ikinci hatta üçüncü bir cihaz denendi. Sonuçta seçilen işitme cihazlarıyla bütün hastalarda hedef kazanç değerleriyle yaklaşık aynı düzeyde cihazlı kazanç değerleri elde edildi.

Hastalar, deneme periodlarını tamamlayıp işitme cihazı seçimi kesinleştikten sonra 12-27 ay (ortalama 19.8 ay) takip edildi. Son kontrolünde cihazından memnun olmayıp kullanmayı bırakmış hasta yoktu.

TARTIŞMA

Sensörinöral işitme kayıplı hastalar için ideal işitme cihazının seçilmesi, işitme rehabilitasyonunun en önemli basamağıdır (1,15). İdeal işitme cihazı, işitme düzeyinin düşük olduğu frekanslarda hastaya ihtiyacı olan işitme kazancını sağlaya-

bilmelidir. Sensörinöral işitme kaybı olan hastaların işitme cihazları uzun yıllar boyunca subjektif değerlendirmeler ve klinik tecrübeye dayanan geleneksel metodlarla seçilmiştir (3-4). Geniş kitlelerce kabul edilmiş bir işitme cihazı seçim yöntemi olmasa da invitro kazançları ölçülerek uygulanan işitme cihazlarının performansının geleneksel yöntemlerle seçilen cihazlarınkinden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (18). Ringdahl ve arkadaşları işitme cihazları geleneksel metodlarla seçilmiş 166 hastanın işitme cihazlarının invitro kazançlarını değerlendirmiş ve bu değerlendirmenin sonunda hastaların % 40'ının kullandığı işitme cihazının yetersiz olduğunu rapor etmiştir.

İşitme cihazı invitro kazançları dış kulak yolu ses basınç düzeylerinin ölçülmesiyle belirlenmektedir. Ses basınç düzeylerini ölçmek için iki farklı metod tarif edilmiştir (16). Bu ölçüm metodlarının birinde erişkin dış kulak yoluna yerleştirilebilecek boyutta bir mikrofon kullanılmıştır. Bu mikrofon dış kulak yolu cildi ve kulak kalıbı arasından

geçen bir kablo ile ölçüm cihazına bağlanmıştır. Diğer metotta ise ince ve yumuşak silikon-kauçuk tüp mikrofon kullanılmıştır. Her iki metotta da işitme cihazlı kazanç düzeylerinin doğru ve pratik bir şekilde ölçülebildiği rapor edilmiştir (16). Silikon tüp mikrofonların timpanik membrana çok yakın bir noktaya yerleştirilebildikleri, yumuşak oldukları için dış kulak yolu cildi ya da timpanik membranda hasar oluşturma riskinin az olduğu ve ince oldukları için kulak kalıbıyla birlikte sorunsuz kullanılacakları bildirilmiştir (9, 10, 20).

Birçok işitme cihazı en yüksek frekans cevabını 1000 Hz'de vermektedir ve 1000 Hertz'deki bu yüksek cevap hastanın cihazının sesini ayarlamasında belirleyici faktördür (16). Sonuç olarak hasta cihazının sesini artırarak 1000 Hz'deki cihazlı kazanç düzeyini de artırabilir, ancak daha yüksek frekanslardaki cihazlı kazanç, hasta tarafından kontrol edilememektedir. İşitme cihazları ile ilgili bazı çalışmalarda sensörinöral işitme kayıplı hastalarda işitmenin yüksek frekanslardaki amp-

lifikasyonunun önemi vurgulanmıştır (16). Bu çalışmada baştan en uygun işitme cihazını seçebilmek ve cihazdan optimum performans almak amacıyla subjektif değerlendirmelerin yanı sıra işitme cihazı invivo kazanç ölçümleri yapıldı. Bu ölçümlerin rehberliğinde seçilen işitme cihazlarıyla hastaların işitme düzeylerinde yeterli kazanç elde edildiği ve cihazlardan istenilen performansın alındığı tespit edildi. Çalışmamıza dahil olan hastalardaki dış kulak yolu ses basınç düzey-

leri, yumuşak; ince; silikon-kauçuk tüp mikrofonla ölçüldü ve mikrofonla bağlı travmayla karşılaşmadı. İşitme cihazlarıyla geçirilen ortalama 19.8 aylık sürenin sonunda işitme cihazından memnun olmayan hasta yoktu.

Bu çalışma, sensörinöral işitme kayıplı hastalar için ilk kez işitme cihazı seçilirken subjektif değerlendirmelerin yanı sıra invivo kazanç ölçümlerini de kullanarak seçilecek işitme cihazlarından beklenen per-

formansın alındığını gösterdi. Ne yazık ki invivo kazanç analizleri ülkemizdeki odyoloji ünitelerinde yaygın olarak uygulanmamaktadır. Maliyet-yararlılık açısından bakıldığında, uygulanması pratik olan, fazla vakit almayan, işitme cihazı seçiminde ve performansının değerlendirilmesinde objektif yol gösterici olan işitme cihazı invivo kazanç analizlerinin ülkemizde de rutin odyolojik-klinik uygulamalar arasındaki yerini alması gerektiğine inanıyoruz.

KAYNAKLAR

1. Leijon A, Eriksson-Mangold M, Bech-Karlsson A. Preferred Hearing Aid Gain and Bass-cut in Relation to Prescriptive Fitting. *Scand Audiol* 1984;13:157-161.
2. Lundborg T, Risberg A, Holmqvist C et al. Rehabilitative Procedures in Sensorineural Hearing Loss. *Scand Audiol* 1982;11:161-166.
3. Akyıldız N. İşitme Cihazları. Kulak hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2002: 567-588.
4. Esmer N, Akıner MN, Karasalihoğlu AR ve ark. Klinik Odyoloji. Ankara: Özışık Matbaacılık;1995.
5. Ringdahl A, Leijon A, Liden G. Analysis of Hearing Aid Fittings Using Insertion Gain Measurements. *Scand Audiol* 1984; 13: 179-185.
6. Humes LE. An Evaluation of Several Rationales for Selecting Hearing Aid Gain. *J Speech and Hearing Disorders* 1986; 51: 272-281.
7. Humes LE, Barlow NN, Garner CB et al. Prescribed Clinician-Fit Versus As-Worn Coupler Gain in a Group of Elderly Hearing-Aid Wearers. *J Speech, Language, and Hearing Research* 2000; 43: 879-892.
8. Kuk FK. Amplification Devices for the Hearing-Impaired Individual. In Cummings CW, Fredricson JM, Harker LA, Krause CJ, Schuller DE. DS, eds. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, second ed., St Louis: Mosby, 1993: 3127-3141.
9. Leijon A, Eriksson-Mangold M, Bech-Karlsson A. Preferred Hearing Aid Gain and Bass-cut in Relation to Prescriptive Fitting. *Scand Audiol* 1984; 13: 157-161.
10. Leijon A, Lindkvist A, Ringdahl A et al. Preferred Hearing Aid Gain in Everyday Use after Prescriptive Fitting. *Amplification and Aural Rehabilitation* 1990; 11: 299-305.
11. McPherson B, Hickson L, Baumfield A. Clinical Reliability of Insertion Gain Measurements with Assistive Listening Devices. *Scand Audiol* 1992; 21:51-54.
12. Norman M, James P. Insertion Gain Measurements Using Two Low-Powered Analogue Hearing Aids. *British J Audiology* 2000; 34: 375-377.
13. Snik AFM, Hombergen GCHJ. Hearing Aid Fitting of Preschool and Primary School Children : An evaluation using the insertion gain measurement. *Scand Audiol* 1993; 22: 245-250.
14. Surr RK, Fabry DA. Comparison of Three Hearing Aid Fittings Using the Speech Intelligibility Rating (SIR) Test. *Amplification and Aural Rehabilitation* 1991; 12: 32-38.
15. Valente M, Meister M, Smith P et al. Intratester Test-Retest Reliability of Insertion Gain Measures. *Amplification and Aural Rehabilitation* 1990; 11: 181-184.
16. Ringdahl A, Leijon A. The Reliability of Insertion Gain Measurements Using Probe Microphones in the Ear Canal. *Scand Audiol* 1984; 13: 173-178.
17. Ringdahl A, Leijon A, Liden G et al. Hearing Aid Prescription Rules Using Insertion Gain Measurements. *Scand Audiol* 1984; 13: 211-218.
18. Popelka GR, Gates GA. Hearing aid Evaluation and Fitting. *The Otolaryngologic Clinics of North America* 1991; 24: 415-428.
19. Byrne D, Dillon H. The National Acoustic Laboratories' (NAL) New Procedure for Selecting the Gain and Frequency Response of a Hearing Aid. *Ear and Hearing* 1986; 7: 257-265.
20. Thornton ARD, Bell IE, Goodsell S et al. The Use of Flexible Probe Tubes in Insertion Gain Measurement. *British J Audiology* 1987; 21: 295-300.

Yumuşak Damakta Pleomorfik Adenom Zemininde Gelişen “Malign Myoepitelyoma”

Malignant Myoepithelioma Arising From Pleomorphic Adenoma of the Soft Palate

Selma Kurukahvecioğlu¹, Sumru Yardımcı², Ömer Tarık Selçuk², Emine Öztürk³

¹Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB AD, Ankara

²SB Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğ. ve Araş.Hastanesi 2 KBB Kliniği, Ankara

³SB Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğ. ve Araş.Hastanesi Radyoloji Kliniği, Ankara

Malign Myoepitelyomalar tüm tükürük bezi malignitelerinin %1'inden azını oluştururlar. Malign Myoepitelyoma genellikle parotis bezinden kaynaklanır ancak minör tükürük bezlerinin bulunduğu bölgelerde de görülebilir. Pleomorfik adenomdan gelişen ve yumuşak damak kökenli Malign Myoepitelyoma çok nadir görülür. Bu makalede yumuşak damakta pleomorfik adenom zemininde gelişen bir Malign Myoepitelyoma olgusu sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Malign Myoepitelyoma, Pleomorfik adenom, Cerrahi

Malignant Myoepitheliomas are low-grade malignant salivary gland tumors with an incidence of less than 1% of all salivary gland tumors. The tumor occurs predominantly in the parotid gland but can also be seen in the where minor salivary glands are present. Very rarely malignant myoepitheliomas can arise from pleomorphic adenomas. We present a case report with plasmacytoid malignant myoepithelioma arising from pleomorphic adenoma of the soft palate.

Key Words: Malignant Myoepithelioma, Pleomorphic adenoma, Surgery

Malign Myoepitelyomalar (MM) nadir görülen, düşük dereceli malign tükürük bezi tümörleridir. Tüm tükürük bezi malignitelerinin %1'inden azını oluştururlar (1-3). İlk MM vakası 1975'de Stromeyer ve arkadaşları tarafından sunulmuştur. MM genellikle parotis bezinden kaynaklanır, ancak oral kavite, çene, damak, larenks ve retromolar alan gibi minör tükürük bezlerinin bulunduğu bölgelerde de görülebilir (1,3). MM epitelyal kökenlidir ve pleomorfik adenom zemininden gelişebildiği gibi kendiliğinden de gelişebilir (1,3,4). Pleomorfik adenomdan (PA) gelişen ve yumuşak damak orjinli MM ise çok daha nadir görülür. Nadir görülen bu tümör her ne kadar düşük dereceli bir tümör olsa da bazen saldır-

gan davranış ve cerrahi sonrası lokal rekürrens gösterebilmektedir. Bu makalede yumuşak damakta pleomorfik adenom zemininde gelişen bir Malign Myoepitelyoma olgusu sunulmuştur.

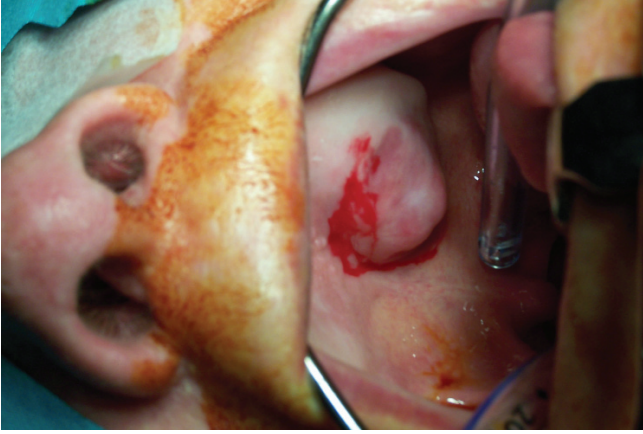
OLGU SUNUMU

71 yaşında kadın hasta damakta şişlik şikayeti ile başvurdu. Hastanın yakınması yaklaşık 7 ay önce başlamış ve son 4 aydır da şişlikte büyüme olduğunu belirtiyordu. Ayrıca hasta katı gıdaları yutma ve konuşma zorluğu çekiyordu ve son dört ayda 6 kg ağırlık kaybı vardı. Özgeçmişinde herhangi bir özellik olmayan hastanın fizik incelemesinde yumuşak damak

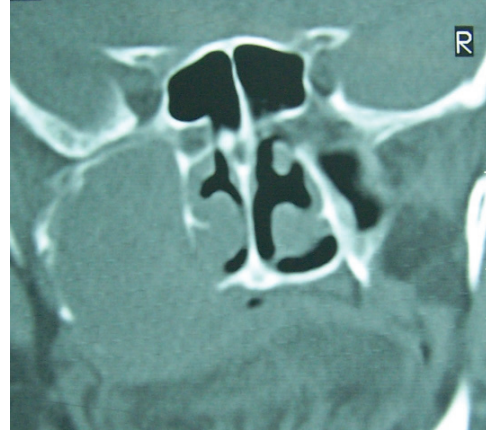
Başvuru tarihi: 04.08.2006 • Kabul tarihi: 21.12.2006

İletişim

Selma Kurukahvecioğlu
30.cadde No: 20/33 Karakusunlar/Ankara
Tel : (312) 284 98 77
GSM : (532) 621 82 99
E-posta adresi : selmakurukahveci@yahoo.com



Şekil 1: Kitlenin ağız içinden görünümü



Şekil 2: Bilgisayarlı Tomografi Görüntüsü: Sol maksiller sinüsün tamamını doldurarak sinüste ekspansiyona neden olan ve inferior sinus duvarını destrüksiyona uğratan, oral kaviteye ve alt konka düzeyinde nasal kaviteye uzanım gösteren yumuşak doku dansitesinde kitle izlenmektedir.

sol yarısında lokalize ve oral kaviteye uzanım gösteren yaklaşık 3×2.5 cm boyutlarında kitlesi mevcuttu (Şekil 1). Bilgisayarlı tomografi bulguları: "Sol maksiller sinüsün tamamını doldurarak sinüste ekspansiyona neden olan ve inferior sinus duvarını destrüksiyona uğratan, oral kaviteye ve alt konka düzeyinde nasal kaviteye uzanım gösteren yumuşak doku dansitesinde kitle, sol maksiller sinüs superior ve lateral duvarında yer yer incelleme dikkati çekmekle birlikte bu lokalizasyonlarda ekstrakaviter uzanım izlenmemektedir" (Şekil 2) olarak rapor edildi. Boyun muayenesinde palpable lenfadenopati saptanmadı. Kitleden ince iğne aspirasyonu biyopsisi (İİAB) alındı. İİAB sonucu benign gelmesi üzerine hastaya kitle eksizyonu operasyonu planlandı. Genel anestezi altında kitleye intraoral insizyonla girilerek biyopsi alındı ve "frozen" gönderildi. "Frozen" sonucunun malign gelmesi üzerine hastaya maksillektomi planlandı. Ancak operasyon öncesi hastaya bilgi verilmediği için ameliyat sonlandırıldı. Postoperatif biyopsi sonucu "pleomorfik adenom zemininde gelişmiş malign myoepitelyoma" olarak değerlendirildi. Bunun üzeri-

ne hastaya gerekli bilgi verilerek parsiyel maksillektomi yapıldı. Cerrahi alan primer suture edilerek açık kalan bölge için postoperatif diş hekimliğine gönderilerek damak protezi uygulandı. Eksizyon materyalinin patolojik değerlendirmesi sonucunda; mikroskopik incelemede tümör hücrelerinin çoğu plazmositoid ve bazı alanlarda berrak hücre görünümünde ve mitotik aktivite düşük olarak rapor edildi. İmmünohistokimyasal incelemede Glial Fibriller Asidik Protein (G-FAB) +, CK14 +, CerbB2 -, SMA fokal +, Pan ck +, S-100 +, EMA- bulundu. Bu bulgular eşliğinde pleomorfik adenom zemininde düşük dereceli myoepitelyal karsinom tanısı kondu ve cerrahi sınırlarda tümör olmadığı rapor edildi. Postoperatif hastanın ek bir problemi ve metastaz saptanmadı.

TARTIŞMA

Malign Myoepitelyoma (MM) oldukça nadir görülen tükürük bezi malignitelerindedir. MM kadınlarda erkeklere göre iki kat daha fazla görülmekte ve yedinci dekatta sıklığı artmaktadır (1,5). Ge-

nellikle parotiste yavaş büyüyen ağrısız kitle olarak görülür. Myoepitelyal hücreler majör, minör tükürük bezleri, lakrimal bezler, ter bezleri, meme ve prostat gibi sekresyon fonksiyonu olan dokularda bulunur (6). Bu nedenle MM parotis dışında oral kavite, larenks, çene gibi minör tükürük bezlerinin olduğu bölgelerde gelişebilirler (3,4). MM'lar düşük dereceli tümörlerdir ancak bazen saldırgan davranış da gösterebilirler (3). Lenf nodu ve uzak metastaz insidansı düşük olmakla beraber rölatif olarak lokal rekürrens eğilimi yüksektir. Genellikle servikal metastaz, yumuşak ve kemik dokularda destrüksiyon yapabilir. MM nadir olarak pleomorfik adenom (PA) zemininden de gelişebilir (1,3,7). Bu tümörler ve PA benzer sitomorfolojik ve biyolojik özelliklere sahiptirler. Bu yüzden MM ile PA ayrımı oldukça zordur. Ancak MM'da PA'dan farklı olarak duktal ve kondroid/miksoid stroma yoktur. PA'un malign transformasyonu da çok yaygın değildir. Yumuşak damak kökenli MM'da az görülmektedir. MM'da tümör hücreleri yaygın morfolojik varyasyon gösterirler. Morfolojik olarak iğsi (spindle), plazmositoid, epitelooid ve

berrak (clear) hücreler görülür (8,9). Sıklıkla bir hücre tipi predominanttır (8). Literatüre bakıldığında vakaların %65'i iğsi hücreli, %20'si plazmositoid ve %13'ü iğsi ve plazmositoid hücrelerden oluşan MM'dir (9). Plazmositoid hücre tipi oral kavitede özellikle damakta daha çok görülür (4). Bizim vakamızda da plazmositoid hücreler çoğunlukta idi.

MM yaygın histolojik değişiklik spektrumunu gösterdiğinden morfolojik teşhisi çok zordur. Tanıda bir çok immunohistokimyasal markerlar kullanılmaktadır ancak hiçbiri spesifik ve güvenilir değildir (6). İmmünohistokimyasal incelemede MM sitokeratin ve S-100 proteini primer antikorlar ile yüksek oranda (+) reaksiyon verirken, vimentin, aktin ve miyosin antikorları ile değişken derecelerde reaksiyon verirler (6). Ne-

oplastik myoepitelyal hücreler vimentin ile reaksiyon verirler. Ancak bunların hiçbiri spesifik değildir ve malignite ayırımı için nükleer atipi, anormal mitotik aktivite ve infiltratif büyüme özelliği olup olmadığına bakılır. Bizim vakamızda histolojik ve immunohistokimyasal inceleme sonucu mitotik aktivite düşük saptandığı için düşük gradeli MM olarak değerlendirildi. Ancak MM'nin klinik davranışı histolojik bulgularla uyumlu olmayabilir. MM'nin klinik ve histolojik özellikleriyle rekürrens arasında da korelasyon saptanmamıştır. Biyolojik davranışı geliştiği bölgeye bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Uzak metastazı olmayan, düşük dereceli bir MM vakası bir anda çok daha saldırgan davranış gösterebilmektedir. Ayrıca literatüre baktığımızda PA'dan gelişen MM'ların malignansi oranı düşük, kendili-

ğinden gelişen tümörlerin daha saldırgan ve uzak metastaz açısından tehlike taşıdığını savunanlar kadar, tümörün kökeni ve kliniği arasında ilişki olmadığını savunanlar da vardır (4,5).

MM tedavisi cerrahi rezeksiyondur. Lenf nodu metastazı yoksa boyun diseksiyonuna gerek yoktur. Vakaya göre cerrahi ile birlikte veya tek başına radyoterapi de diğer bir tedavi yöntemidir.

Bu makalede PA zemininde yumuşak damakta gelişen MM olgusunu sunduk. Oldukça nadir görülen bu tümör hernekadar düşük dereceli bir tümör olsada bazen saldırgan davranış ve cerrahi sonrası lokal rekürrens gösterebilmektedir. Bu yüzden cerrahi sınırda tümör olmamasına ve hasta takibine çok dikkat etmek gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Karatzanis AD, Drivas EI, Gianniki SE, et al. Malignant myoepithelioma arising from recurrent pleomorphic adenoma of the soft palate. *Auris Nasus Larynx* 2005;32: 435-437.
- 2- Nogao T, Sugano J, Ishida Y, et al. Salivary gland malignant myoepithelioma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of ten cases. *Cancer* 1998;83: 1292-1299.
- 3- Magliulo G, Pulice G, Fusconi M, et al. Malignant myoepithelioma of the rhi-

- nopharynx: Case Report. *Skull Base* 2005; 15: 113-116.
- 4- Tuncel U, Ergül G, Özlügedik S, et al. Myoepithelial carcinoma in the nazopharynx on unusual location. *Yansei Med J* 2004; 45: 161-165.
- 5- Carinci F, Grasso DL, Grandi E, et al. Malignant myoepithelioma of the tongue base: case report and literature review. *J Craniofac Surg* 2001; 12:544-546.
- 6- Özek H, Karaman E, Dereköylü L, ve ark. Parotis Bezi Kaynaklı Miyoepitelyoma: Olgu Sunumu. *Türk Otolarengoloji Arşi-*

vi 2004; 42: 112-117.

- 7- Mc Cluggege WG, Primrose WJ, Tener PG. Myoepithelial carcinoma (malignant myoepithelioma) of the parotid gland arising from recurrent pleomorphic adenoma. *J Clin Pathol* 1998; 51: 552-556.
- 8- Chhieng DC, Paulino AF. Cytology of myoepithelial carcinoma of the salivary gland. *Cancer* 2002; 25: 96:32-36.
- 9- Testa D, Galera F, Insabato L, et al. Submandibular gland myoepithelioma. *Acta Otolaryngol* 2005; 125: 664-666.