



# JABHS

مجلة المجلس العربي للاختصاصات الصحية



VOL.15, No. 1, 2014

Indexed by EMRO

ISSN 1561 - 0217

[Read More](#)

Sepsis in Common Serious Hepato-Biliary Disorders: A Review Article

page No 40

Spontaneous Spinal Epidural Hematoma: A Case Report and Review of the Literature

page No 48

## With this issue

The Arab Board of Health Specializations activities

1/1/2014 up to 31/3/2014



## In This Issue

- SERUM ZINC LEVEL IN CHILDREN WITH B-THALASSEMIA MAJOR ON IRON CHELATOR
- EXTERNAL LARYNGEAL PRESSURE BY LEFT LITTLE FINGER AS AN AID TO FACILITATE VISUALIZATION OF THE LARYNX DURING ENDOTRACHEAL INTUBATION IN CHILDREN
- COMPARISON OF EFFECTIVENESS OF LIQUID NITROGEN AND PODOPHYLLIN IN TREATMENT OF GENITAL WARTS IN MALES

E-mail: [jabhs@arab-board.org](mailto:jabhs@arab-board.org)

Visit our website: [www.arab-board.org](http://www.arab-board.org) /E-mail: [info@arab-board.org](mailto:info@arab-board.org)

# Journal of the Arab Board of Health Specializations

---

## General Supervisor

President of the Higher Council of the Arab Board of Health Specializations  
**Faisal Radi Al-Moussawi, MD.**

## Editor-in-Chief

Secretary General of the Arab Board of Health Specializations  
**Mohammad Hisham Al-Sibai, MD.**

## Co-Editor

**Samir Al-Dalati, MD.**

## Editorial Board

Mohamed Swehli, MD. (Libya)	Abdullah Issa, MD. (Bahrain)
Faleh Albayaty, MD. (Iraq)	Ehtuish Farag Ehtuish, MD. (Libya)
Mohammad Hasan Zaher, MD. (Egypt)	Faisal Al-Nasir, MD. (Bahrain)
Abdul Wahab Fouzan, MD. (Kuwait)	Mahdi Abomdeni, MD. (Saudi Arabia)
Jamal Bleik, MD. (Lebanon)	Omar Dardiri, MD. (Sudan)
Ibrahim Zetoon, DDS. (Egypt)	Salah Mansour, MD. (Lebanon)
Abdul Wahab Musleh, MD. (Qatar)	Bassam Al-Sawaf, MD. (Syria)
Ghazi S. Zaatari, MD. (Lebanon)	Mohsen Jadallah, MD. (Egypt)
Salih Al-Mohsen, MD. (Saudi Arabia)	Mario Pianesi, MD. (Italy)
Robert F. Harrison, MD. (Ireland)	Aly Elyan, MD. (Egypt)
Salwa Al-Sheikh, MD. (Syria)	Zaid Baqain, MD. (Jordan)
Abed Alhameed Ateya, MD. (Egypt)	Anis Baraka, MD. (Lebanon)

## Editorial Assistants

Lama Al-Trabulsi    Lina Al-Kallas    Lina Jeroudi

## Advisory Board

Akbar M. Mohammad, MD	Samir Faouri, MD	Maysoon Jabir, MD	Mahmoud Bozo, MD
Hyam Bashour, MD	Muawyah Albdour, MD	Dhafir Alkhudairi, MD	MHD. Elbagir Ahmed, MD
Suhaila Ghuloum, MD	Sabeha Albayati, MD	Zayed Atef, MD	Ahmed Alamadi, MD
MHD.Awadalla Sallam, MD	Mustafa Giaan, MD	Mohammed Alkatta'a, MD	Mohsen Naom, MD

The Journal of the Arab Board of Health Specializations is a Medical Journal, Issued quarterly, encompassing all medical specializations. It will strive to publish researches of the Arab physicians in order to strengthen the communication and exchange of scientific and medical information within the Arab Countries.

Besides, the Journal publishes selected important medical abstracts which have recently been accepted for publication elsewhere, along with their Arabic translation to facilitate communication. The Journal will also publish the activities and news of the Arab Board of Health Specializations.

---

Correspondence to:

**Journal of the Arab Board of Health Specializations**

The Arab Board of Health Specializations

P.O. Box 7669, Damascus, Syria.

Tel: +963-11-6119741/6119740    Fax: +963-11-6119739/6119259.

E-mail: jabhs@arab-board.org



## Requirements for Authors Submitting Manuscripts to the Journal of the Arab Board of Health Specializations

These requirements are adapted from the "Uniform Requirements for Manuscripts (URM) Submitted to Biomedical Journals by the International Committee of Medical Editors." The complete text is available at [www.icmje.org](http://www.icmje.org)

1. Manuscripts should report original work that has not been published elsewhere either in print or in electronic form. Work that has been presented at a professional meeting is eligible for consideration for publication.
2. All manuscripts received by the *Journal* are submitted to a double blind review by a number of peers in addition to consideration by the editorial staff. Manuscripts are accepted, returned to the author for revision, or rejected on the basis of these reviews.
3. Manuscripts may be submitted either in Arabic or in English. The title page and abstract should be submitted in both languages. Arabic numbers (*i.e.* 1,2,3. etc) should be used in all articles, regardless of language being used.
4. Arabic terminology should be standardized according to the United Medical Dictionary (UMD) which available at: [www.emro.who.int/umd](http://www.emro.who.int/umd) or [www.emro.who.int/ahsn](http://www.emro.who.int/ahsn)
5. The patient's privacy rights must be respected. Identifying information should be omitted unless it is essential. Informed consent should be obtained from the patient when it is not possible to achieve anonymity in photographs or other information. When informed consent has been obtained it should be indicated in the published article.
6. All authors who participated effectively in the work should be listed. One or two authors should take responsibility for correspondence about the work with valid E-mail address should be reported.
7. A summary of technical requirements follows:
  - Manuscripts should be double spaced in entirety with each section on a new page. Do not use both sides of the paper. Number the pages consecutively from the first page to the last in the following sequence: title page (including the authors' names in both languages along with scientific titles and addresses), abstract, text, acknowledgments, references, tables and legends. Illustrations and explanatory prints should be no larger than 203 x 254 mm (8 x 10 inches). Leave margins of at least 25 mm (1 inch) on each side. All manuscripts should be submitted on CD. The original typed manuscript plus 3 additional copies should be submitted. Alternatively, the manuscript may be submitted by E-mail ([jahbs@arab-board.org](mailto:jahbs@arab-board.org)) if it is technically feasible. The authors should maintain copies of all material submitted.
  - Each research manuscript should include an abstract in both English and Arabic. The abstract should be structured as follows: Objective, Methods, Results and Conclusions; and should contain no more than 250 words.
  - Research articles should not exceed 4000 words (not including references) and each should be divided into sections as follows: Introduction (concise), Methods, Results, Discussion, and Conclusions. The authors should identify methods (the study group must be well specified and justified), any apparatus used (giving the manufacturer's name and address in parentheses) and procedures to permit reproducibility of the results. Statistical methods should be included with enough data to permit independent verification of the reported results. When data are summarized in the Results section the statistical methods used to analyze them should be specified. Any drugs and chemicals used should include generic names, doses, and routes of administration. Tables and figures should be used to explain and support the premise of the paper. Use graphs as an alternative to tables with many entries. Do not duplicate data in graphs and tables. The number of tables and graphs should be appropriate to the length of the manuscript. It is preferable not to submit more than 6 tables. The Discussion section should include the important aspects of the study and conclusions. The implications of the findings and their limitations should be included. Observations should be related to other relevant studies. Avoid unqualified statements and conclusions that are not supported by the data. Recommendations should be included when relevant.
  - Review articles must not exceed 6000 words (not including references). The structure of the manuscript may be adapted to the material being reviewed.
  - Case Reports about unusual clinical cases will be received. A brief abstract about the case should be included.
  - Educational and unusual medical images for publication are welcomed.
  - Use only standard abbreviations; the full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text unless it is a standard unit of measurement.
  - Measurements of length, height, weight and volume should be reported in metric units (meter, kilogram, and liter) or their decimal multiples. Temperatures should be given in Celsius degrees. Blood pressures should be given in millimeters of mercury. All hematologic and clinical chemistry measurements should be reported in the metric system in terms of the International System of Units (SI).
  - Acknowledgements may be given to those providing technical help. Financial and material support should be noted.
  - References should be numbered consecutively in the order in which they are cited in the text. References cited only in tables or figures should be numbered in accordance with the sequence established by the mention in the text of the particular table or figure. References should include the most current information. Titles of journals should be abbreviated according to that used by the *Index Medicus*. (This list can be obtained from the following web site: [www.nlm.nih.gov](http://www.nlm.nih.gov). Sufficient data must be included with each reference cited to permit any reader to locate the primary source easily, *e.g.* (1) journal: authors (all of them), article title, journal, year, volume, page; (2) book: authors (all of them), editor, publisher and place of publication, organization, chapter, and page. For further details concerning citing conference proceedings, papers, organizations, scientific or technical reports, dissertations, newspaper articles, etc; consult the URM Submitted to Biomedical Journals. The author is responsible for the accuracy of the references. Manuscripts without acceptable references cannot be published and will be returned to the authors for completion.
8. Articles that do not meet the technical requirements of the journal will not be submitted for review unless they are revised.

The Arab Board and the *Journal of the Arab Board of Health Specializations* accept no responsibility for statements made by contributing authors in articles published by the *Journal*. Likewise, the publication of advertisements does not imply endorsement.

*\*This Journal is indexed in the IMEMR Current Contents\**  
<http://www.emro.who.int/HIS/VHSL/Imemr.htm>.

# Journal of the Arab Board of Health Specializations

*A Medical Journal Encompassing all Health Specializations*

*Issued Quarterly*

## CONTENTS

JABHS Vol. 15, No. 1, 2014

### LETTER FROM THE EDITOR

- Mohammad Hisham Al-Sibai, MD  
*Editor-in-Chief, Secretary General of the Arab Board of Health Specializations.....P 1*

### ORIGINAL ARTICLES

- Serum Zinc Level in Children With B-Thalassemia  
Major on Iron Chelator  
مستويات الزنك المصلية عند الأطفال المصابين بالتلاسميا بيتا الكبرى  
المعالجين بالأدوية الخالبة للحديد  
Jasim Mohammed Hashim, et al. (Iraq). .....P 2
- External Laryngeal Pressure By Left Little Finger as an Aid to Facilitate Visualization  
of the Larynx During Endotracheal Intubation in Children  
الضغط الخارجي على الحنجرة بواسطة خنصر اليد اليسرى كعامل مساعد في تسهيل  
مشاهدة الحنجرة أثناء التنبيب الرغامي عند الأطفال  
Jasim M. Salman, (Iraq). .....P 8
- Prevalence of the «Pro12Ala» Mutation of PPAR- $\gamma^2$  Gene  
in an Arabic Iraqi Population  
انتشار الطفرة Pro12Ala في مورثة PPAR- $\gamma^2$  لدى عينة من العراقيين العرب  
Amjad Hazim Al-Naemi, et al. (Iraq). .....P 14
- The Effects of Imatinib on The Testicular Histology  
in Male Rats Administered at Peripubertal Period  
تأثير عقار imatinib على نسيج الخصيتين عند ذكور الجرذان  
بعد تعرضهم للعقار في الفترة ما حول البلوغ  
Luma Ibrahim Khalel Al-Allaf, et al. (Iraq). .....P 24
- Comparison of Effectiveness of Liquid Nitrogen and  
Podophyllin in Treatment of Genital Warts in Males  
مقارنة فعالية الآزوت السائل والبودوفيلين في علاج الثآليل التناسلية عند الذكور  
Anas M. AlAsmar, (Syria). .....P 35

# Journal of the Arab Board of Health Specializations

*A Medical Journal Encompassing all Health Specializations*

*Issued Quarterly*

## CONTENTS

JABHS Vol. 15, No. 1, 2014

### REVIEW ARTICLE

- Sepsis in Common Serious Hepato-Biliary Disorders: A Review Article  
إنتان الدم في الاضطرابات الكبدية الصفراوية الشائعة الخطرة: مراجعة طبية  
Ahmed S. Alsheikhly, et al. (Qater-Iraq). .....P 40

### CASE REPORT

- Spontaneous Spinal Epidural Hematoma: A Case Report and Review of the Literature  
الورم الدموي النخاعي العفوي فوق الجافية: تقرير حالة طبية ومراجعة في الأدب الطبي  
Fakhr Fakhouri, et al. (Syria). .....P 48
- Idiopathic Benign Retroperitoneal Cyst: Uncommon Retroperitoneal Mass  
كيسة سليمة مجهولة السبب خلف الصفاق: حالة نادرة للكتل خلف الصفاق  
Mohammed Hillu Surriah. (Iraq). .....P 53

### MEDICAL CASE

- Occult Spinal Dysraphism  
خلل النقاء نخاعي خفي .....P 59
- Osteomalacia  
تلين العظام .....P 61

### SELECTED ABSTRACTS

.....P 63

## *Letter from the Editor*

### **The meaning and types of studies frequently used in research**

#### **1- Meta-Analysis**

#### **2- Systematic Review**

#### **3- Randomized Control Trial**

#### **4- Case Control Studies**

#### **5- Case Series/Case Reports**

#### **6- Case Series/Case Reports Animal Research/Laboratory Studies**

A **Meta-Analysis** will thoroughly examine a number of valid studies on a topic and combine the results using accepted statistical methodology as if they were from one large study. Some clinicians put meta-analysis at the top of the pyramid because part of the methodology includes critical appraisal of the selected RCTs for analysis.

**Systematic Reviews** usually focus on a clinical topic and answer a specific question. An extensive literature search is conducted to identify all studies with sound methodology. The studies are reviewed, assessed, and the results summarized according to the predetermined criteria of the review question. The *Cochrane Collaboration* has done a lot of work in the area of systematic reviews.

**Randomized Controlled Clinical Trials** are carefully planned projects that study the effect of a therapy on real patients. They include methodologies that reduce the potential for bias (randomization and blinding) and allow doing comparison between intervention groups and control groups (no intervention).

Studies that show the efficacy of a diagnostic test are called **Prospective, blind comparison to a gold standard study**. This is a controlled trial that looks at patients with varying degrees of an illness and administers both diagnostic tests -the test under investigation and the “gold standard” test- to *all* of the patients in the study group.

**Cohort Studies** take a large population and follow patients who have a specific condition or receive a particular treatment over time and compare them with another group that has not been affected by the condition or treatment being studied. Cohort studies are observational and not as reliable as randomized controlled studies, since the two groups may differ in ways other than the variable under study.

**Case Control Studies** are studies in which patients who already have a specific condition are compared with people who do not. They often rely on medical records and patients recall for data collection. These types of studies are often less reliable than randomized controlled trials and cohort studies because showing a statistical relationship does not mean that one factor necessarily caused the other.

**Case series** and **Case Reports** consist of collections of reports on the treatment of individual patients or a report on a single patient. Because they are reports of cases and use no control groups to compare outcomes with, they have no statistical validity.

Professor MHD. Hisham Al-Sibai  
Editor-in-Chief  
Secretary General of the Arab Board of Health Specializations

## SERUM ZINC LEVEL IN CHILDREN WITH $\beta$ -THALASSEMIA MAJOR ON IRON CHELATOR

مستويات الزنك المصلية عند الأطفال المصابين بالتلاسيميا بيتا الكبرى  
المعالجين بالأدوية الخالبة للحديد

Jasim Mohammed Hashim, MD; Shamaa Mohammed Khadum, MBChB

د. جاسم محمد هاشم، د. شيماء محمد خادوم

### ملخص البحث

**هدف البحث:** يعتبر الزنك ثاني العناصر النادرة في الجسم حيث يلعب دوراً مهماً في العديد من الوظائف. يتعرض مرضى التلاسيميا إلى نقص في عنصر الزنك وذلك لعدة أسباب تتضمن استخدام الأدوية الخالبة للحديد سواء التي تعطى عبر الحقن أو عن طريق الفم. سيتم في هذا البحث قياس مستوى الزنك في مصل الدم لدى مرضى التلاسيميا بيتا الموضوعين على معالجة بالأدوية الخالبة للحديد بالحقن أو عبر الفم.

**طرق البحث:** تم إجراء دراسة في المشفى (من نمط الحالات والشواهد) في مركز أمراض الدم الوراثية في مستشفى الزهراء التعليمي في الفترة من الأول من كانون الأول 2011 وحتى نهاية شهر آب 2012. شملت الدراسة 70 طفلاً مصاباً بالتلاسيميا بيتا الكبرى، تم تقسيمهم إلى مجموعتين: شملت المجموعة الأولى 37 مريضاً معالجين بـ deferoxamine كمادة خالبة للحديد تعطى بالحقن تحت الجلد، بينما شملت المجموعة الثانية 33 مريضاً معالجين بـ deferasirox والتي تعطى عن طريق الفم. ضمت مجموعة الشاهد 35 طفلاً من الأصحاء، تم تحديد تراكيز الزنك في مصل الدم عبر قياس طيف الامتصاص الذري.

**النتائج:** تراوحت أعمار المرضى بين 5 و 11 سنة، حيث بلغ معدل الأعمار 7.5 سنة. من المرضى 34 ذكراً و 36 أنثى. لوحظ أن متوسط مستويات الزنك في المصل لدى مرضى المجموعة A  $28.44913 \pm 59.3784$  ميكروغرام/دل كان أخفض وبشكل هام بالمقارنة مع مرضى المجموعة B  $30.25488 \pm 105.5667$  ميكروغرام/دل، ومجموعة الشاهد  $24.98083 \pm 96.8974$  ميكروغرام/دل. بلغت نسبة وجود انخفاض في الزنك (مستويات أقل من 70 ميكروغرام/دل) 70.7%، 20% و 17.9% في المجموعات A، B ومجموعة الشاهد على الترتيب، مع وجود أهمية إحصائية للفروقات بين مجموعتي العلاج بالمقارنة مع مجموعة الشواهد ( $p < 0.05$ )، وأهمية إحصائية عالية للفروقات بين نمطي العلاج المطبق من المعالجة الخالبة للحديد ( $p < 0.001$ ).

**الاستنتاجات:** يعتبر انخفاض نسبة الزنك من الأمور الشائعة عند مرضى التلاسيميا وخاصة لدى المرضى المعالجين بالأدوية الخالبة للحديد المعطاة بالحقن. يجب التركيز على المتابعة الدورية لتراكيز الزنك في المصل لدى هؤلاء المرضى وتحري الأسباب الأخرى المحتملة لنقص الزنك قبل البدء بإعطاء الزنك.

### ABSTRACT

**Objective:** Zinc as a second trace element of human body plays an important role in numerous functions.

*Thalassemic patients are at risk of zinc deficiency due to various causes including the use of iron chelating agents oral or injectable. In this study we aim to measure the serum zinc level in  $\beta$ -thalassemic patients on oral versus*

\*Jasim Mohammed Hashim, MD; Consultant Pediatrician, Assistant Professor, Head of Pediatrics Department, College of Medicine, P.O.Box 21, Kufa, University, Iraq. E-mail: jasimhashim2000@yahoo.com.

\*Shamaa Mohammed Khadum, MBChB, DCH, Iraqi Council for Medical Specialization in pediatrics (4<sup>th</sup> year resident), Al-Zahraa Teaching Hospital for Maternity and Pediatrics, Eshteraki Quarter, Najaf, Iraq.

injectable iron chelator.

**Methods:** A hospital based case control study conducted in the Center of Hereditary Blood Disorders in Al-Zahra Teaching Hospital for the period between 1st of December 2011 to 31th of August 2012. Seventy children with  $\beta$ -thalassemia major were studied, patients were divided into two groups: 37 patients were treated by deferoxamine constituent of group A and 33 were those on deferasirox therapy constituent group B. Control group consisted of 35 healthy children. Serum zinc was measured by atomic absorption spectrophotometry.

**Results:** Patients aged between 5-11 years, boys were 34 and girls 36. The mean age of patients was 7.5 years. The mean serum zinc level in group A (patients on deferoxamine)  $59.3784 \pm 28.44913$   $\mu\text{g/dl}$  was significantly lower than that of group B (patients on deferasirox)  $105.5667 \pm 30.25488$   $\mu\text{g/dl}$  and control group  $96.8974 \pm 24.98083$   $\mu\text{g/dl}$  respectively. Hypozincemia found in 70.7%, 20% and 17.9% in group A, B and control group respectively. There was a significant difference between patients of both groups and control ( $p < 0.05$ ), while high significant difference between patients of different iron chelators ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** Hypozincemia is common in thalassemic patients. The low level of serum zinc mainly found in those with injectable iron chelator. Routine follow up of serum zinc level and other possible causes of hypozincemia should be studied before giving zinc to these patients.

## INTRODUCTION

Thalassemia refers to genetic disorders in globin chain production. In individuals with beta thalassemia, there is either a complete absence of  $\beta$  globin production ( $\beta$ -thalassemia major) (TM) or a partial reduction in  $\beta$ -globin production ( $\beta$ -thalassemia minor).<sup>1,2</sup> If not treated, children with  $\beta$ -thalassemia usually become symptomatic from progressive hemolytic anemia, with profound weakness and cardiac decompensation during the second 6 months of life. Before initiating chronic transfusions, the diagnosis of  $\beta$  thalassemia major should be confirmed and the parents counseled concerning this life-long therapy. Beginning transfusion and chelation therapy are difficult challenges for parents to face early in their child's life.<sup>3,4</sup> The hypertransfusion

protocol is used to maintain a pretransfusion hemoglobin between 10.5 and 11.0 g/dl at all times using 15 cc/kg leukocyte-depleted crossmatched packed red cells. Post-transfusion hemoglobin falls roughly 1 gram per week, necessitating transfusions every 3-4 weeks. Transfusion therapy should be started when a diagnosis is made and the hemoglobin level falls below 7 g/dl.

### Drugs used in chelation therapy:

1- The injectable iron chelator deferoxamine DFO (Desferal): Deferoxamine is chelating agent which form complexes predominantly with trivalent iron and aluminium ions, the complex formation constant are  $10^{31}$  and  $10^{25}$  respectively, the affinity of DFO for divalent ion such as  $\text{Fe}^{+2}$ ,  $\text{Cu}^{+2}$ ,  $\text{Zn}^{+2}$  and  $\text{Ca}^{+2}$  is substantially lower with complex formation constant  $10^{14}$ . Chelation occur on a 1:1 molar basis, so that 1g DFO can bind 85 mg trivalent iron. Chelation should be instituted when the ferritin level is greater than 1000 ng/ml. One of the complications of deferoxamine when high doses of intravenous deferoxamine infused over a short period of time induce a large fecal and urinary zinc and copper excretion, and reduced granulocyte zinc concentrations and alkaline phosphatase activity. The retinal abnormalities may be related to the zinc and copper deficiency and/or iron depletion 'per se' which interferes negatively with critical iron dependent enzymes.<sup>4</sup>

2- The oral iron chelator deferasirox (Exjade): This drug is commercially available in the United States. For many patients and families, deferasirox has replaced deferoxamine because the latter must be given subcutaneously for 10 hrs a night, typically 5 of 7 nights a week. Although the optimal dose of deferasirox is well defined, some patients have a less-than-expected response to the maximum approved doses (30 mg/kg/day). The optimal dose beyond 30 mg/kg/day is not known, but it should be evaluated carefully if evidence of a positive iron balance continues to occur while the patient is adherent to the medication.<sup>1,2</sup>

**Mechanism of action:** Deferasirox is an orally active chelator that is highly selective for iron III. It is a tridentate ligand that binds iron with high affinity in



a 2:1 ratio. Deferasirox promotes excretion of iron, primarily in the faeces. Deferasirox has low affinity for zinc and copper, and does not cause constant low serum levels of these metals.<sup>5</sup> Zinc deficiency may occur during chelation therapy, depending on chelator, dose and duration. Zinc supplementation requires close monitoring.<sup>6,7</sup> The diagnosis of zinc deficiency is usually made by a serum zinc level of 12 mol/l (70 µg/dl). Hypoalbuminemia from any cause can result in hypozincemia. Zinc is available in red blood cell membrane and plays an active role in survival of red blood cell. In the presence of zinc deficiency, red blood cell fragility will be increased. Zinc with antioxidant property,<sup>8</sup> hemoglobinopathies and thalassemia patients are prone to zinc deficiency.<sup>9</sup>

## METHODS

This was a hospital based case control study was conducted in the Centre of Hereditary Blood Disorder at Al-Zahraa Teaching Hospital for the period of 12 months from 1 December 2012 to 31 of January 2013. A total of 70 patients were included in this study with the following inclusion criteria:

1. Confirmation of beta thalassemia major by hemoglobin electrophoresis.
2. Age of patients range of 5 to 11 (mean:  $7 \pm 3$  years).
3. Time of chelating drug used in range from 4-8 years.
4. Received one chelating drug, either deferoxamine subcutaneously in dose 30 mg/kg over 5 hours for five nights/week or oral deferasirox tab of 20-300 mg/kg once daily dose seven day a week half hour before meal. Patients were divided into two groups: 37 patients were treated by deferoxamine constituent of group A and 33 were those on deferasirox therapy constituent group B.

The study was approved by the local research and the ethics committee in the hospital and the college, parents consent was taken after the nature of the study was fully explained to them. A questionnaire including information about the patients; name, age, address, age of diagnosis, from which age received blood transfusion, parent occupation, type of drug, dose, time and number of transfusion. Patients with history of recent infection,

fever, diarrhea, hepatitis C and/or B, and non fasting state at the time of blood sampling were excluded. Control group (n=39) was selected from matching normal children.

In fasting state 2 ml of blood was drawn with plastic syringe from each thalassemic and control patient subject. After centrifugation at 3000 rpm for 10 minutes, separated sera were kept frozen at -70°C. Haemolysed sera were taken out of the study. Serum zinc was measured by atomic absorption device model Carl Zeiss Jena (Jena, Germany) Model AAS3 flame atomic absorption spectrometer. A cut-off value of 70 µg/dl (115 mg/dl) was used for serum zinc, samples below 70 µg/dl was regarded as low (hypozincemia). Serum ferritin, number of transfusions collected from patients files.

**Statistical analysis:** After collecting data, statistical analysis was performed by SPSS 16.0.2. Values were presented as means  $\pm$  2 SD. Differences were considered significant at  $p < 0.05$ . Laboratory observer and data analyzer had no idea about the relationship of samples to patients or normal subjects.

## RESULTS AND DISCUSSION

A total of 70 patients aged 5-11 years, 36 (51.4%) females and 34 (48.6%) males. The mean age of patients was 7.5 years.

The present study investigated the status of zinc in patients with  $\beta$ -thalassemia major (TM). The result of this study shows that there is no significant difference between males and females in age, serum ferritin and number of transfusion, ( $p < 0.05$ ).

As shown in Table 1, group A (on injectable iron chelator) had mean age more than those of group B (on oral iron chelator)  $p < 0.05$ , while the mean of serum ferritin not significantly differ between these two groups. Those of group B had more serum zinc level and have more number of transfusions each year as shown in Table 2.

In Table 3, there is significant difference between

Characteristics	Males	Females	p-value
	Mean±SD	Mean±SD	
Age	7.7059±1.91532	7.3611±2.25709	0.494
Serum ferritin	2733.62±1449.881	2761.83±2054.459	0.948
Serum zinc	80.6471±39.7354	85.8889±39.80795	0.583
No. of transfusion/year	15.06±4.868	17.22±7.2	0.148

Table 1. Comparison of sex in different variables.

Characteristics	Group A (Injectable iron chelator)	Group B (Oral iron chelator)	p-value
	Mean±SD	Mean±SD	
Age	8.1351±2.02981	6.9667±2.02541	0.022
Serum ferritin	2810.14±1355.177	2839.57±2213.934	0.947
Serum zinc	59.3784±28.44913	105.5667±30.25488	<0.001
No. of transfusion/year	15.05±4.521	18.27±7.437	0.033

Table 2. Comparison of different variables between two groups of patients.

Characteristics	Patients	Controls	p-value
	Mean±SD	Mean±SD	
Serum zinc	83.3429±39.57158	96.8974±24.98083	0.033

Table 3. Comparison of serum zinc level between patients and controls.

patients and control regarding serum zinc level ( $p<0.05$ ). Hashemi et al 2005 revealed that serum zinc level of  $\beta$ -thalassemic major patients ( $58\pm11$   $\mu\text{g/dl}$ ) were lower than controls ( $75\pm15$   $\mu\text{g/dl}$ ) which lower than in our study.<sup>10</sup>

With respect to reference cut-off point of serum zinc level (75-115  $\mu\text{g/dl}$ ), we found 75.7%, 20% and 17.9% hypozincemia in A, B and control groups respectively as showed in Table 4 and 5. In Bijan Keikhaei et al, 2009 we found 50%, 38.7% and 32.8% hypozincemia in TM with DFO, thalassemic patients (TM) with Xjade, and normal control respectively. We expected low level zinc in TM patients, but 32.8% of low zinc level in normal population indicates a health problem in there province.<sup>11</sup> In 1997, Stefano et al showed that the low level of zinc in thalassemic patients is considered a problem with DFO.<sup>9</sup>

The major contributing factors of zinc deficiency in TM are multiple and include: hyperzincuria induced by hemolysis and iron chelator drugs, low intake of enriched zinc foods due to anorexia and fear of increasing iron, impaired zinc reabsorption in renal tubules. Folic acid may reduce zinc absorption when zinc intake is low.

Serum zinc	Patients	Controls	Total
High	19 (27.1%)	9 (23.1%)	28 (25.7%)
Normal	17 (24.3%)	23 (59%)	40 (36.7%)
Low	34 (48.6%)	7 (17.9%)	41 (37.6%)
Total	70 (100%)	39 (100%)	109 (100%)
p-value	0.001		

Table 4. Percentage of hypozincemia between patients and controls.

Serum zinc	Group A (Injectable iron chelator)	Group B (Oral iron chelator)	Total
High	2 (5.4%)	14 (46.7%)	16 (23.9%)
Normal	7 (18.9%)	10 (33.3%)	17 (25.4%)
Low	28 (75.7%)	6 (20%)	34 (50.7%)
Total	37 (100%)	30 (100%)	67 (100%)
p-value	<0.001		

Table 5. Percentage of hypo zincemia in the group A and group B of patients.

Other factors that affect serum zinc levels in normal population, such as dietary habits, geographical factors, and ethnicity, may also have an impact in TM.<sup>12,13</sup>

On the other hand, replacement of defective red blood cells with normal blood and correction hemolysis that is established by regular blood transfusion may reduce hyperzincuria. Rea et al suggested that hypertransfusion can prevent zinc deficiency in TM, but this not found in this study, due to irregular blood transfusion in TM.<sup>14</sup>

Bekheirnia et al reported that frequency of hypo zincemia in TM patients was higher than in this study (85.5% vs 48.6%).<sup>15</sup> However Moafi et al reported the prevalence of zinc deficiency in TM patients as 10%, which was very lower as compared to this study.<sup>16</sup> Rea, Donma and Mehdizadeh et al all interestingly, found that the mean serum zinc level was significantly high in thalassemic group. These studies indicated that zinc deficiency in thalassemic patients who were on regular blood transfusion was rare and they showed that routine zinc supplementation is not necessary for most of TM patients.

## CONCLUSIONS

Hypo zincemia is common in thalassemic patients. The low serum zinc mainly presents in patients used injectable chelating agent. There was no significant difference between serum ferritin level and the mean serum concentrations of zinc.

## RECOMMENDATIONS

Zinc supplementation is not a routinely given but periodic zinc analysis is recommended.

## REFERENCES

1. DeBaun MR, Frei-Jones M, Vichinsky E. Thalassemia syndromes. In: Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Elsevier Sanders; 2011. p. 444.
2. Harris W. *Examination pediatrics*. 3ed edition. 2006. p.251-6.
3. Cunningham M, Macklin E, Neufeld E, et al. Complications of  $\beta$ -thalassemia major in North America. *Blood* 2004;104:34-9.
4. Orkin SH, Nathan, DG. *The thalassemias*. In: Nathan D, Oski F, editors. *Hematology of infancy and childhood*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2003.
5. Zubillaga SM. Zinc as an essential micronutrient; are view. *Nutr Res* 2000;20:737.
6. Antonio. *Management protocol for the treatment of thalassemic patients*. TIF News Issue March 1997;23-25.
7. Cappellini MD. *Guidelines for the clinical management of thalassemia*. 2nd edition. 2008;(16):153.
8. Fikry SI, Saleh SA, Sarkis NN, et al. Study of serum zinc in relation to nutritional status among thalassemia patients in Damanhour Medic. *J Egypt Public Health Assoc* 2003;78(1-2):73-93.
9. Stefano V. Deferoxamine-induced growth retardation in patients with thalassemia major. *J Pediatr* 1988;113:661-9.
10. Hashemipour M, Kelishadi R, Hovsepian S, et al. Zinc status in homozygous beta-thalassemic children. *J Pediatr Neonat* 2005;2:45-8.
11. Keikhaei B, Badavi M, Pedram M, et al. Serum zinc level in thalassemia major. *Pak J Med Sci* 2010;26(4):942-5.
12. Theodoridis C, Ladis V, Papatheodorou A, et al. Growth and management of short stature in thalassemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11(Suppl 3):835-44.
13. King JC, Keen CL. Zinc in modern nutrition in health and disease. In: Shils ME, Olson JA, Shike M. editors. *Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins*;1999. p. 223-40.
14. Rea F, Perrone L, Mastrobuono A, et al. Zinc levels of

- serum, hair and urine in homozygous beta thalassemic subjects under hypertransfusional treatment. Acta Haematol 1984;71:139-42.*
15. Bekheirnia MR, Shamshirsaz ARA, Kamgar M, et al. Serum zinc and its relation to bone mineral density in  $\alpha$ -thalassemic adolescents. *Biol Trace Elem Res* 2004;97:215-24.
16. Moafi AR, Mobaraki GH, Taheri SS, et al. Zinc in thalassemic patients and its relation with depression. *Biol Trace Elem Res* 2008;123:8-13.



## EXTERNAL LARYNGEAL PRESSURE BY LEFT LITTLE FINGER AS AN AID TO FACILITATE VISUALIZATION OF THE LARYNX DURING ENDOTRACHEAL INTUBATION IN CHILDREN

الضغط الخارجي على الحنجرة بواسطة خنصر اليد اليسرى كعامل مساعد في تسهيل مشاهدة الحنجرة أثناء التنبيب الرغامي عند الأطفال

Jasim M. Salman, MD

د. جاسم محمد سلمان

### ملخص البحث

**هدف البحث:** يمكن الحصول على أفضل مشاهدة للحنجرة عبر إجراء مناورة تحريك خارجية من قبل طبيب التخدير لتحسين رؤية المزمار وتسهيل إجراء تنبيب الرغامي. تهدف هذه الدراسة إلى تقييم فعالية استخدام إصبع الخنصر الأيسر في تحسين رؤية الحنجرة أثناء التنبيب الرغامي عند الأطفال الصغار.

**طرق البحث:** أجريت الدراسة في مستشفى البصرة التعليمي خلال الفترة بين شباط 2013 وحتى تشرين الأول 2013، تم اختيار مجموعة من الأطفال دون سن الخامسة من الخاضعين لعمليات جراحية انتخابية تحت التخدير العام مع التنبيب الرغامي، واقتصرت الاختيار على الصنف الأول وفق تصنيف الجمعية الأمريكية لأطباء التخدير ASA-I. تم تقييم مشاهدة المزمار عبر تنظير الحنجرة المباشر. تم وضع كل حالة في مجموعتين: الأولى A يكون تحريك الحنجرة بواسطة مساعد المخدر بتطبيق ضغط خارجي وتوجيه الحنجرة، بينما يتم في المجموعة الثانية B تحريك الحنجرة بواسطة إصبع الخنصر لليد اليسرى لطبيب التخدير للحصول على أفضل مشاهدة للحنجرة، مع تحديد الوقت اللازم للحصول على أفضل مشاهدة في كلتا المجموعتين.

**النتائج:** من بين 320 طفلاً شملتهم الدراسة، لوحظ وجود درجات متغايرة من مشاهدة المزمار عند 75 مريضاً شملهم التحليل، حيث لوحظت الدرجة IIb عند 54 مريضاً، الدرجة III عند 19 مريضاً والدرجة IV عند مريضين. لوحظت الدرجة الأولى من المشاهدة عند 72 مريضاً في المجموعة B مقابل 54 مريضاً في المجموعة A ( $p < 0.05$ ). كان الزمن اللازم للوصول للدرجة I من المشاهدة أقل وبشكل هام في المجموعة B مقارنةً بالمجموعة A ( $p < 0.05$ ).

**الاستنتاجات:** تم في هذه الدراسة إجراء مناورة حركية على المزمار لتحسين وضع المشاهدة باستخدام الإصبع الصغير لليد اليسرى في الحالات صعبة المشاهدة من خلال تنظير الحنجرة التقليدي. ينصح باستخدام الإصبع الصغير في حالات صعوبة معاينة الحنجرة بغض النظر عن درجة رؤية الحنجرة وهو ما يجعل عملية التنبيب أكثر سهولة وأماناً.

### ABSTRACT

**Objective:** The best laryngeal view can be obtained when external laryngeal manipulation is undertaken by the anesthesiologist to improve glottis visualization and enhance endotracheal intubation. This study aimed

to evaluate the effectiveness of using anesthesiologist own left little finger to optimize laryngeal view during endotracheal intubation in small children.

**Methods:** The study was conducted in Basra Teaching Hospital over a period from February 2013 to October 2013. Children below 5 years, ASA class I undergoing

\*Jasim M. Salman, MB, ChB, FICMS, Anesthesiology, Lecturer, University of Basra, Al-Sadir Teaching Hospital, Basrah, Iraq.

E-mail: drjassim67@yahoo.com.

*elective surgical procedures under general anaesthesia with endotracheal intubation were included in the study. The glottis view was assessed by direct laryngoscopy. The same patient was assigned into two groups; group A are those whose larynx is manipulated with the aid of an assistant using external pressure and direction on the larynx, while in group B, external laryngeal manipulation was undertaken by the anesthesiologist's left little finger to aid visualization of the larynx and the time to obtain the best view was recorded in both groups.*

**Results:** *Out of 320 patients, seventy five patients who were included in the analysis have variable glottis view grading, a grade IIb was obtained in 54 cases, III in 19 cases, and grade IV in 2 cases. Grade I view was obtained in seventy two patients in group B vs 54 patients in group A ( $p < 0.05$ ). The time spent to obtain grade I view was significantly less in group B than in group A ( $p < 0.05$ ).*

**Conclusions:** *In this study, the glottis was manipulated to obtain an optimal view using the left little finger for patients in whom the epiglottis could not be visualized with standard laryngoscopy to improve the laryngoscopic view. Furthermore, the use of this technique routinely in every patient regardless of grade makes the technique more easy and familiar.*

## INTRODUCTION

Airway control has a particular attention in anesthesia. It is important to preserve, secure and protect airway during induction, maintenance and recovery from anesthesia.<sup>1</sup> The most common method used to secure and maintain airway is endotracheal intubation. Ensuring safe and successful endotracheal intubation requires clear view of the glottis.<sup>2</sup> Cormack and Lehane<sup>3</sup> in 1984, described a grading system for visualization of the larynx: Grade I indicates visualization of most or all of the glottis; Grade II indicates a partial view (the posterior aspect) of the glottis; Grade III indicates epiglottis only; and Grade IV indicates palate only/no epiglottis, (Figure 1). A modified version that subdivided Grade 2 was initially described in 1998,<sup>4,5</sup> Grade I (full view of the vocal cords), Grade IIa (partial view of the vocal cords), Grade IIb (only

the arytenoids and epiglottis seen), Grade III (only epiglottis visible) and Grade IV (neither the epiglottis nor glottis seen). Difficult laryngoscopy corresponds to Grade IIb or more view<sup>6-8</sup> and denotes a laryngoscopic view that is relatively common and is often associated with difficulty passing a tracheal tube.<sup>8</sup> This may be predicted by airway assessment prior to anesthesia using Mallampati oropharyngeal Classification (Class 1 to 4), inter-incisor gap, range of head extension and mento-hyoid distance,<sup>9</sup> however small children are not cooperative enough to allow preanesthesia assessment therefore it is difficult to evaluate the airway and predict difficulty with laryngoscopy. Glottic visualization can be improved by laryngeal manipulation which can be performed using three different maneuvers: External Laryngeal Manipulation (ELM), the Backward, Upward, Rightward Pressure (BURP) and cricoid pressure (Sellick) maneuver. In ELM,<sup>10</sup> the anesthesiologist manipulates the thyroid cartilage using his right hand with pressure directed posteriorly and cephalad and when optimal visualization occurs an assistant assumes responsibility for maintaining laryngeal pressure while the anesthesiologist passes the tube into the trachea. With the BURP<sup>11,12</sup> maneuver, an assistant manipulates the thyroid cartilage dorsally, 2 cm cephalad until mild resistance is met and 0.5-2 cm laterally to the right; during the manipulation, the anesthesiologist observes the optimal view and then passes the tube into the trachea. Sellick's<sup>13</sup> maneuver utilizes backward pressure against the cricoid cartilage originally used to prevent gastric regurgitation during rapid sequence induction and also improves glottic visualization. In this study, ELM utilizes the anesthesiologist own left little finger which yielded satisfactory outcome.

## METHODS

The study was conducted in Basra Teaching Hospital over a period from February 2013 to October 2013. Three hundred and twenty children below 5 years ASA class I undergoing elective surgical procedure under general anesthesia with endotracheal intubation were included in the study. Patients were fasted for 4 hours prior to anesthesia. Routine investigations carried out. In the operating room induction of anesthesia was performed according to anesthesiologist preference.



Figure 1. External laryngeal manipulation performed by an assistant.



Figure 2. External laryngeal manipulation undertaken by the anesthesiologist utilizing left little finger.



Figure 3. The best laryngeal view obtained by ELM.

Direct laryngoscopy was performed using Macintosh blade pediatric size. A baseline view of glottis was documented based on modified Cormack and Lehane grading. In patients with grade I or grade IIa view of glottis tracheal intubation was completed with no further manipulation of the airway and they were excluded from analysis. If the view of glottis was Grade IIb or more, external laryngeal manipulation was applied in two consecutives to obtain the best view: first by an assistant (group A) as shown in Figure 1. And following a period of mask ventilation, external laryngeal manipulation was undertaken by the anesthesiologist utilizing own left little finger (group B) as shown in Figure 2. The best view obtained (Figure 3) was documented and the time spent was recorded in both groups. The results are presented as Mean $\pm$ SD, number and percentage. Student-t test and X<sup>2</sup> test used for variables. Significance was considered at p-value <0.05.

## RESULTS

Three hundred and twenty children ASA class I aged below 5 years requiring tracheal intubation for elective surgery were enrolled into the study. The demographic data of the patients are summarized in Table 1. In 210 patients (65.62 percent), a grade I while in 35 patients (10.93%) a grade IIa view at laryngoscopy was obtained and the trachea was intubated with no further manipulations. A grade IIb was obtained in 54 cases, III in 19 cases, and grade IV in 2 cases, so the total will be 75 patients who were included in this analysis (Table 2).

The best view (Grade I) was obtained in 48 patients

(64%) in group A and in 72 patients (97.3%) in group B (p=0.002) which is statistically significant. The mean time to good exposure was 15 $\pm$ 4 seconds in group A versus 6 $\pm$ 1 seconds in group B (p=0.007), this is also statistically significant. In group A the view was improved to grade IIa in 24 patients (32%) over 19 $\pm$ 3 second to grade IIb in 3 patients (4%) over 21 $\pm$ 6 seconds. The figures in group B were: grade IIa obtained in 2 patients (2.7%) with mean time 9 $\pm$ 2 sec, no patients remain with more than IIa. In all patients the trachea was intubated without additional adjuncts with no reported complications.

Patients	1-2y	2-3y	3-4y	4-5y	Total
10-12 kg	1	-	-	-	1
12-14 kg	6	-	2	-	8
14-16 kg	4	10	2	6	22
16-18 kg	-	12	12	2	26
18-20 kg	-	10	5	3	18
Total	11	32	21	11	75

Table 1. Demographic data of patients included in the study.

## DISCUSSION

Pediatric airway is grossly different from adults. They have proportionately large head, the larynx is situated more cephalad, the tongue occupies a proportionately large part of oral cavity, epiglottis is large, floppy and difficult to lift using conventional laryngoscopic technique.<sup>1,2,15-18</sup> The main concern during tracheal intubation in children is to use age-

Grade	Baseline		Group A			Group B		
	No.	%	No.	%	Mean time	No.	%	Mean time
I	210	65.6%	48	64%	15 $\pm$ 4 sec.	72	97.3%	6 $\pm$ 1sec.
IIa	35	10.9%	24	32%	19 $\pm$ 3 sec.	3	2.7%	9 $\pm$ 2 sec.
IIb	54	16.8%	3	4%	21 $\pm$ 6 sec.	0	0	0
III	19	6%	0	0	0	0	0	0
IV	2	0.7 %	0	0	0	0	0	0
Total	320	100%	75	100%		75	100%	

Table 2. Laryngeal view grading in relation to time.



appropriate equipment and position for laryngoscopy in order to obtain good view of the glottis and perform safe and successful intubation.<sup>14</sup> Glottis visualization can be optimized by laryngeal manipulation which can be performed using three different maneuvers: External Laryngeal Manipulation (ELM), the Backward, Upward, Rightward Pressure (BURP) and cricoid pressure (Sellick) maneuver.

Cricoid pressure and BURP are commonly used for airway management but several studies have showed that cricoid pressure or BURP might worsen laryngeal visualization,<sup>19-21</sup> ELM is designed to improve laryngeal view with the cooperation between the anesthesiologist and the assistant during direct laryngoscopy.<sup>22-25</sup> External laryngeal manipulation can be carried out in two ways either conventional bimanual laryngoscopy or modified bimanual laryngoscopy. In the conventional method, the anesthesiologist manipulates the larynx under direct vision, and an assistant holds the best position until the tracheal tube is passed, while in modified bimanual laryngoscopy, the anesthesiologist guides the assistant's hand to achieve the best laryngeal view and ask to keep the same force and direction.

Levitan et al<sup>26</sup> showed that bimanual laryngoscopy improves laryngeal view compared with cricoid pressure or BURP. Jinyoung Hwang et al<sup>26</sup> found that the modified bimanual laryngoscopy is more effective in obtaining the optimal laryngeal view on the first attempt compared with the conventional bimanual laryngoscopy. Some studies on the ELM in adults have described varying degrees of effectiveness in improving laryngeal view, they observe that the best laryngeal view is obtained when the manipulation is undertaken by the anaesthesiologist but when the assistant completed the maneuver the view often deteriorates, this will prolong the process of intubation placing the patient at risk of hypoxia and repeated attempts of manipulation resulting in laryngeal trauma as it would be difficult to achieve the same position, direction, or force as those of the anesthesiologist's manipulation. Prabhakar H. et al<sup>29</sup> studied the role reversal during external laryngeal manipulation for tracheal intubation, an alternate approach whereby the anesthesiologist maintains the external laryngeal manipulation at the same time as

performing the laryngoscopy and the assistant passes the endotracheal tube under direction. This technique carries risk of tube malposition, it is impractical, can be used for training purposes and it is not reliable in small children.

In this study, a hypothesis utilized that external laryngeal manipulation using the anesthesiologist left hand little finger can improve glottis view and facilitate intubation in children with minimum time as the larynx in a child is fairly mobile and can be moved with external laryngeal manipulation to improve the laryngoscopic view. In addition, a shorter thyromental space provides a sufficient space to use the little finger at the same time with laryngoscopy. This greatly improved the grade of Cormack and Lehane view. These improvements facilitates greater exposure of the larynx, results in a successful intubation conditions, and causes no trauma. No study has been done so far utilizing this maneuver in pediatric patients.

The best glottis view (Grade I) was obtained in 48 patients (64%) with mean time to good exposure  $11 \pm 4$  seconds in group A. While in group B the best view was obtained in 72 patients (96%) over mean time of  $6 \pm 1$  seconds. These differences in exposure and mean time were statistically significant. The great difference in view and time was explained by the fact that the best laryngeal view is obtained when the manipulation is undertaken by the anaesthesiologist.<sup>17-21</sup> While an assistant required more time to achieve best view due to misorientation of the assistant to the laryngeal field even when the maneuver was initiated by the anesthesiologist the view often deteriorates resulting in prolonged time for obtaining best view and required repeated attempts of manipulation as it would be difficult to achieve the same position, direction, or force as those of the anesthesiologist's manipulation. The maneuver used in this study was considered easy, safe, time saving and practicable, this technique have been taught to anesthesiologist residents to be familiar with its application.

## CONCLUSIONS

In this study, the glottis was manipulated to obtain

an optimal view using the left little finger for patients in whom the epiglottis could not be visualized with standard laryngoscopy to improve the laryngoscopic view. Furthermore, the use of this technique routinely in every patient regardless of grade makes the technique more easy and familiar.

## RECOMMENDATIONS

Every anesthesiologist have to utilize the little finger to manipulate the larynx regardless of the initial view as this will help proper alignment of the larynx and results in successful intubation in children.

## REFERENCES

1. Stringer KR, Bajenov S, Yentis SM. Training in airway management. *Anesthesia* 2002;57:967-83.
2. Cheney FW, Posner KL, Caplan RA. Adverse respiratory events infrequently leading to malpractice suits. A closed claims analysis. *Anesthesiology* 1991;75:932-9.
3. Cormack RS, Lehane J. Difficult tracheal intubation in obstetrics. *Anesthesia* 1984;39:1105-11.
4. Yentis SM, Lee DJ. Evaluation of an improved scoring system for the grading of direct laryngoscopy. *Anaesthesia* 1998;53:1041-4.
5. Cattano D, Schober P, Krage R, et al. Cormack-Lehane classification revisited. *Br J Anaesth* 2010;105:698-9.
6. Luten RC, Kisson N. The difficult pediatric airway. In: Walls RM, Murphy MF, Luten RC, et al, editors. *Manual of emergency airway management*. 2nd ed. Lippincott, Philadelphia: Williams & Wilkins; 2004. p. 236.
7. Adnet F, Racine SX, Borron SW, et al. A survey of tracheal intubation difficulty in the operating room: a prospective observational study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:327-32.
8. Practice guidelines for the management of the difficult airway. A report by the American Society of Anesthesiologist taskforce on the management of the difficult airway. *Anesthesiology* 1993;78:597-602.
9. Samsoon GL, Young JR. Difficult tracheal intubation: A retrospective study. *Anaesthesia* 1987;42:487-90.
10. Benumof JL, Cooper SD. Qualitative improvement in laryngoscopic view by optimal external laryngeal manipulation. *J Clin Anesth* 1996;8:136-40.
11. Takahata O, Kubata M, Mamiya K, et al. The efficacy of the "BURP" maneuver during a difficulty laryngoscopy. *Anesth Analg* 1997;84:419-21.
12. Levitan RM, Kinkle WC, Levin WJ, et al. Laryngeal view during laryngoscopy: a randomized trial comparing cricoid pressure, backward upward rightward pressure, and bimanual laryngoscopy. *Ann Emerg Med* 2006;47:548-55.
13. Sellick BA. Cricoid pressure to control regurgitation of stomach contents during induction of anesthesia. *Lancet* 1961;2:404-6.
14. Achen B, Terblanche OC, Finucane BT. View of the larynx obtained using the Miller blade and paraglossal approach, compared to that with the Macintosh blade. *Anaesth Intensive Care* 2008;36(5):717-21.
15. Bingham RM, Proctor LT. Airway management. *Pediatr Clin North Am* 2008;55:873-86.
16. Infosino A. Pediatric upper airway and congenital anomalies. *Anesthesiol Clin North Am* 2002;20:747-66.
17. Ramesh S, Jayanthi R, Archana SR. Paediatric airway management: What is new? *Indian J Anaesth* 2012 Sep-Oct;56(5):448-53.
18. Amir SH, Ali QE, Firdaus U, et al. Lateral cheek retraction: a simple maneuver in aiding laryngoscopy and intubation in paediatric patients. *J Român de Anestezie Terapie Intensivă* 2012;19(1):35-8.
19. Georgescu A, Miller JN, Lecklitner ML. The Sellick maneuver causing complete airway obstruction. *Anesth Analg* 1992;74:457.
20. Snider DD, Clarke D, Finucane BT. The "BURP" maneuver worsens the glottic view when applied in combination with cricoid pressure. *Can J Anaesth* 2005;52:100-4.
21. Randell T, Maattanen M, Kytta J. The best view at laryngoscopy using the McCoy laryngoscope with and without cricoid pressure. *Anaesthesia* 1998;53:536-9.
22. Ho AM, Chung DC. Use of external laryngeal manipulation to facilitate laryngoscopy. *Ann Emerg Med* 2003;41:587-8.
23. Knopp RK. External laryngeal manipulation: a simple intervention for difficult intubations. *Ann Emerg Med* 2002;40:38-40.
24. Harioka T, Nomura K, Mukaida K, et al. The McCoy laryngoscope, external laryngeal pressure, and their combined use. *Anaesth Intensive Care* 2000;28:537-9.
25. Ochroch EA, Levitan RM. A videographic analysis of laryngeal exposure comparing the articulating laryngoscope and external laryngeal manipulation. *Anesth Analg* 2001;92:267-70.
26. Hwang J, Park S, Huh J, et al. Optimal external laryngeal manipulation: modified bimanual laryngoscopy. *Am J Emerg Med* 2013;31(1):32-6.
27. Prabhakar H, Ali Z, Singh GP, et al. Role reversal during external laryngeal manipulation for tracheal intubation - an alternate approach. *Anaesth Intensive Care* 2009;37(2):331.

PREVALENCE OF THE »PRO12ALA« MUTATION OF PPAR- $\gamma$ 2 GENE  
IN AN ARABIC IRAQI POPULATIONانتشار الطفرة Pro12Ala في مورثة PPAR- $\gamma$ 2 لدى عينة من العراقيين العرب

Amjad Hazim Al-Naemi, MBChB, MSc; Akram Jarjees Ahmad, MBChB, MSc

د. أمجد حازم النعيمي، د. أكرم جرجيس أحمد

## ملخص البحث

**هدف البحث:** تمثل Pro12Ala طفرة وراثية وظيفية شائعة في مورثة PPAR- $\gamma$ 2 تتميز بمعدلات انتشار متفاوتة بين الشعوب المختلفة حول العالم. لا توجد حتى الآن دراسات حول مدى انتشار هذه الطفرة الوراثية في العراق. تهدف هذه الدراسة إلى تقييم مدى انتشار الطفرة Pro12Ala (rs1801282) لدى عينة من العراقيين وإجراء مقارنة مع الشعوب الأخرى.

**طرق البحث:** تم إجراء تنميط جيني للطفرة Pro12Ala لدى 95 شخصاً من البالغين الأصحاء العراقيين العرب لا تربطهم صلة قرى باستخدام تقنية تعدد أشكال أطوال الشدق المتقطعة بإجراء تفاعل سلسلة البوليميراز PCR-RFLP. تمت مقارنة نسب الانتشار مع تلك الملاحظة عند الشعوب الأخرى.

**النتائج:** لوحظ في هذه الدراسة أن معدلات الأنماط الوراثية للطفرة تقع ضمن توازن Hardey-Weinberg. بلغ تواتر الأليل C (Pro) 90.53%، بينما كان تواتر الأليل الطافر G (Ala12) 9.47%. بلغ تواتر النمط الجيني البري متماثل الزيجوت Pro12Pro 81.05%، بينما كان تواتر النمط الجيني الطافر متغاير الزيجوت Pro12Ala بمقدار 18.95%. لم تكن هناك أية حالة من النمط الجيني الطافر متماثل الزيجوت Ala12Ala. تظهر المقارنات الإحصائية فروقات هامة إحصائياً في تواتر الأليلات والأنماط الوراثية مع قريناتها لدى بعض الشعوب الأخرى كشعوب أوكرانيا ( $p=0.007$ ) والصين ( $p=0.041$  و  $p=0.034$ )، والأمريكيين ذوو الأصول الأفريقية ( $p=0.000$  و  $p=0.000$ ).

**الاستنتاجات:** معدل انتشار الطفرة الوراثية Pro12Ala هو معدل عالٍ نسبياً لدى العراقيين، كما أنه يختلف عن العديد من الشعوب وهو ما يؤكد على أهمية تتبع وتوصيف النمط الجيني للمورثات الهامة (الأرضية المورثية) لدى كل شعب بشكل مميز.

## ABSTRACT

**Objective:** Pro12Ala is a common functional mutation of PPAR- $\gamma$ 2 gene whose frequency varies widely worldwide. In Iraq, there are no studies of the frequency of Pro12Ala. The aim of this study is to find out the frequency of Pro12Ala (rs1801282) in an Iraqi population and to compare it with those of other populations.

**Methods:** Pro12Ala was genotyped in 95 healthy unrelated Arabic native Iraqi adult subjects using PCR-

Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP). Its frequency was compared to those of other populations.

**Results:** Genotype frequencies were within Hardey-Weinberg Equilibrium (HWE). Allelic frequencies were 90.53% for the C (Pro) allele and 9.47% for the G (Ala12) allele. The homozygous wild type genotype (Pro12Pro) frequency was 81.05%. The heterozygous mutant genotype (Pro12Ala) was evident in 18.95% of subjects with no cases of (Ala12Ala). Allelic and genotypic frequencies were statistically different from

\*Amjad Hazim Al-Naemi, MBChB, MSc; Lecturer, Department of Biochemistry, Mosul Medical College, University of Mosul, Mosul, Iraq.  
E-mail: amjadhazim72@yahoo.com.

\*Akram Jarjees Ahmad, MBChB, MSc, Professor of Chemical Pathology, Department of Biochemistry, Mosul Medical College, University of Mosul, Mosul, Iraq.

those of Ukrainian ( $p=0.007$  and  $0.017$ ), Chinese ( $p=0.041$  and  $0.034$ ), and African Americans ( $p=0.000$  and  $0.000$ ).

**Conclusions:** Iraqis have relatively high prevalence of Pro12Ala mutation which differs from several populations confirming the need for understanding the genetic background of each population.

## INTRODUCTION

Peroxisome proliferator- activated receptors (PPARs) are ligand-activated transcription factors and members of the nuclear hormone receptor superfamily whose other members include receptors for thyroid hormones and steroids.<sup>1</sup> They form heterodimeric molecules with the retinoid X receptor (RXR) and bind to co-repressors.<sup>2</sup> Ligand binding results in conformational changes in the receptor leading to dissociation of the co-repressor complex and recruitment of co-activator proteins. This process ultimately leads to activation of gene expression mainly those genes involved in energy homeostasis and lipid metabolism.<sup>3,4</sup>

There are three well identified types of PPARs; PPAR  $\alpha$ , PPAR $\delta$  (or PPAR $\beta$ ) and PPAR $\gamma$  whose DNA- binding domains are about 80% identical.<sup>5</sup> Human PPAR- $\gamma$  gene is located in chromosome 3 and it spans a genomic segment of more than 150 kb. It consists of 9 exons (A1, A2, B and 16-) from which two distinct isoforms of PPAR  $\gamma$  mRNA and protein -PPAR  $\gamma$ 1 and PPAR  $\gamma$ 2- are derived through the use of separate promoters and 5' exons.

PPAR  $\gamma$ 1 mRNA specie is composed of exons A1, A2 and 16- and is translated from P1 promoter while PPAR  $\gamma$ 2 mRNA is a combination of exons B and 1-6 and is translated from P2 promoter. PPAR  $\gamma$ 2 is 28 amino acids longer than PPAR $\gamma$ 1.<sup>6</sup>

While PPAR  $\gamma$ 1 is widely expressed in adipose tissue, colon, macrophages, heart, skeletal muscles, liver, kidney, bone and other tissues, PPAR  $\gamma$ 2 is expressed mainly in the adipose tissue.<sup>7,8</sup> It has been demonstrated that PPAR  $\gamma$ 2 is essential for the long-term survival, differentiation and homeostatic function of the adipocytes through transcription of many genes that are

responsible for lipogenesis and insulin signaling,<sup>9</sup> and that its deficiency causes substantial fat cell loss and compensatory hypertrophy.<sup>10</sup>

Activation of PPAR- $\gamma$  is through a variety of agonists like polyunsaturated fatty acids, prostaglandins, eicosanoids and the insulin sensitizing anti-diabetic agents thiazolidinediones (TZDs) like pioglitazone, which have been shown to improve insulin sensitivity in a variety of insulin resistant animal models and in human diabetics.<sup>11,12</sup>

PPAR- $\gamma$  has been evidently and strongly related to diseases like cancers,<sup>13</sup> osteoporosis,<sup>14,15</sup> arthritis,<sup>16</sup> inflammation and hypertension,<sup>17</sup> cardiovascular diseases,<sup>18</sup> insulin resistance and obesity,<sup>19</sup> type 2 diabetes,<sup>20,21</sup> kidney diseases,<sup>22</sup> cystic fibrosis<sup>23</sup> and skin immunological disorders.<sup>24</sup>

Several hereditary mutations have been identified in the ligand binding domain of PPAR- $\gamma$  gene. Barroso et al. in 1999 reported two dominant negative mutations in human PPAR- $\gamma$  (Pro467Leu and val290met) that are associated with severe insulin resistance, hypertension and diabetes.<sup>25</sup> A rare gain of function mutation (Pro115Gln) has been identified earlier in 4 out of 121 subjects with morbid obesity.<sup>26</sup>

However, and more interestingly, Yen et al. in 1997 have identified a CCA to GCA missense mutation in codon 12 of the PPAR  $\gamma$ 2 specific exon (exon B) that encodes the amino-terminal residue of the PPAR  $\gamma$ 2 protein. As a result »alanine« substitutes the ancestral »proline« in the mutant protein (Pro12Ala) which would consequently have a less functional activity as a transcription factor.<sup>27</sup>

This single nucleotide polymorphism (SNP) of PPAR  $\gamma$ 2 gene has been the most widely studied. This SNP has been linked to risk of development of diabetes mellitus, hypertension and different kinds of cancer in different populations worldwide. However, results have been conflicting in various populations and various ethnic groups pointing to the fact that gene-environmental interactions and/or gene-gene interactions are possibly



standing behind whether it is a »risky» or a »protective» player in the causation of different human health disorders among different populations.

As an example, many studies showed that there is a significant body of evidence that this gene mutation is associated with type 2 diabetes and that the Pro12 allele is its »risk allele». <sup>28,29</sup> However, others revealed no evidence of association between Pro12Ala and diabetes. <sup>30,31</sup> Moreover, and on the contrary, other studies observed a higher Ala12 allele frequency in the diabetic patients conferring to its possible »risky» contribution in the onset of diabetes. <sup>32-34</sup>

The minor allele frequency of Pro12Ala has been reported to extend over a wide range among different world populations. Asian people were reported to have the lowest prevalence of Ala12 allele where only 4% of Chinese people had the minor allele of Pro12 Ala. <sup>35</sup> People from European descent are, on the other hand, the higher most in minor allele frequency which may reach up to 21%. <sup>36</sup>

In Iraq there have been no studies of genotype distribution and minor allele frequency of Pro12Ala. To best of our knowledge, this is the first study of the prevalence of Pro12Ala (rs1801282) in Iraq. We believe that understanding the genotype frequency of this common mutation would help in managing the clinically relevant associated diseases.

## METHODS

This study was approved by the Human Research Ethics Committee of Ninevah Health Directorate, Mosul, Iraq on April 17<sup>th</sup> 2013 and informed consents were obtained from all participants. Thus this study was performed in accordance with the ethical standards of Declaration of Helsinki II.

Ninety-five (51 males and 44 females) apparently healthy unrelated native Arabic Iraqi adult subjects (31-70 years old) were randomly selected to participate in this study over a period of three months starting from 15<sup>th</sup> May through 15<sup>th</sup> August 2013. All these subjects

were residents of urban districts of Mosul City, Ninevah Province and were generally the relatives of patients admitted in Al-Joumhuri Teaching Hospital in Western Mosul, Mosul, Iraq in addition to the members of the nursing staff.

Ninevah is the second largest province in Iraq and Mosul is the biggest city in this province. Mosul citizens who are around 3 million subjects- are of different religious, national and ethnic backgrounds. This study focused on the native Arabic Iraqi people without mixing marriages with other ethnic groups till the third generation.

Subjects were excluded from participation if they have positive personal and/or family history of diabetes, liver or kidney diseases or any other major health problem like cardiovascular events in the last six months. Other exclusion criteria included current or recent participation in an interventional study or those with drug abuse or history of malignancy or terminal ill diseases.

Blood samples were obtained by non-stressful antecubital venipuncture under completely aseptic conditions. Two ml venous blood sample was transferred into a clean EDTA tube for DNA extraction and subsequent genetic analyses.

The EDTA-treated whole blood samples were refrigerated at 2-8 C° for subsequent DNA extraction within 48 hours or otherwise kept frozen at -20 C° if the extraction was to be postponed. Long storage of blood samples (more than two weeks) was avoided to increase the chance of getting higher DNA yields.

Genomic DNA was extracted using ReliaPrep™ Blood gDNA MiniPrep System (Promega Corporation, USA) following the manufacturer's protocol. The whole molecular work was carried out in the PCR laboratory of Ibn Al-Atheer Teaching Hospital, Eastern Mosul, Iraq.

DNA samples were genotyped for the Pro12Ala mutation of PPAR- $\gamma$ 2 gene using PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP) assay as designed by Hamann et al. <sup>37</sup> A 306 bp DNA sequence embracing the ambiguity site was first amplified using

PCR. The following primers (GenScript, USA) were used:

Forward: 5'-GCCAATTCAAGCCCAGTC-3'  
Reverse: 5'-CGTCCCCAATAGCCGTATC-3'

Genomic DNA (2.5 µl) was added to the reaction mixture (22.5 µl) to make the final reaction volume 25 µl. The reaction mixture consisted of 12.5 µl of the 2X Master Mix (Qiagen, Germany), 0.5 µl of each primer (forward and reverse) in 10 µM concentration and 9 µl of RNase-free water. The ready to use 2XMaster Mix contains HotStar Taq® Plus DNA polymerase (5 units/µl), ultrapure dNTPs and MgCl<sub>2</sub> (pH 8.7, 20°C) in a final reaction concentration of 3 mM. The PCR was performed using PXE 0.2 Thermal Cycler (Thermo Electron Corporation, France). The cycling program is

Condition	Temperature	Time
Initial denaturation	95 C°	5 min
Denaturation	95 C°	30 sec
Annealing	60 C°	90 sec
Extension	72 C°	30 sec
Final extension	68 C°	10 min
Final volume= 25 µl, cycles= 35		

Table 1. Thermal conditions to amplify Pro12Ala for subsequent RFLP.

shown in Table 1. Ten µl of PCR products (306 bp) were digested with 3 units of the restriction enzyme HgaI (New England Biolabs, UK) in its buffer [NEBuffer 1.1 (10 mM Bis Tris Propane- HCl, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM dithiothreitol, pH 7.0 at 25°C)] in a final volume of 50 µl at 37 C° for 60 minutes followed by enzyme inactivation at 65°C° for 20 minutes based on the manufacturer's instructions. The C/G variation in the target sequence creates the following restriction site for HgaI:

5'- G A C G C (N) 5' ...3'  
3'- C T G C G (N) 10' ...5'

Following digestion, the DNA fragments were separated on 2% agarose gel following a standard gel electrophoresis for around 25 minutes at 125 V, stained with SYBR® Safe DNA Gel Stain, visualized on the UV transilluminator and photographed. A single band of 306 bp indicated a homozygous wild type allele (Pro/Pro), while the heterozygous mutant allele (Pro/Ala) should produce three bands; 306 bp, 220 bp and 86 bp. However, in case of homozygous mutant allele (Ala/Ala) only two bands would be produced; 220 bp and 86 bp. Figure 1 is a gel photograph of digestion products.

Frequencies of alleles and genotypes were calculated and checked if they fall within Hardy-Weinberg

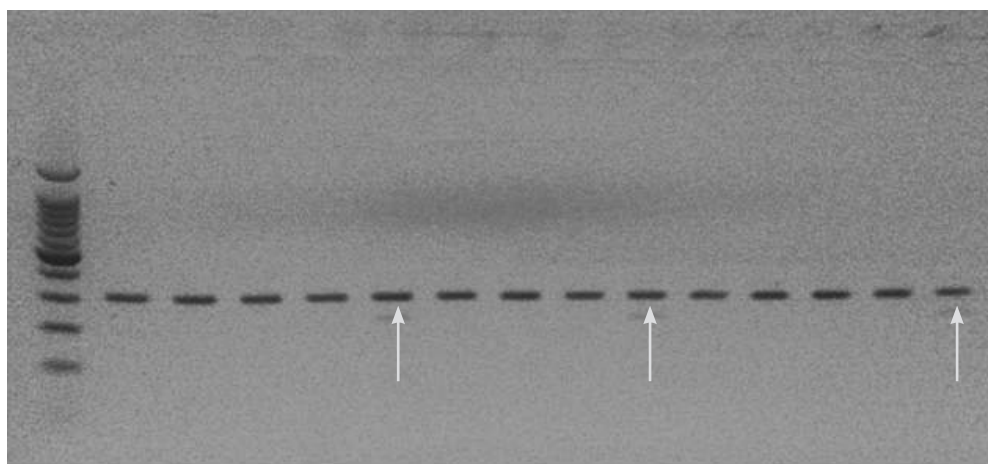


Figure 1. PCR-RFLP detection of Pro12Ala on 2% agarose gel. Lane 1:100 bp DNA ladder (Promega Corporation, USA) with the prominent band is 500 bp, lanes 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14: wildtype for codon 12 variant (Pro/Pro) showing one (306bp) band only, Lanes 6, 10 and 15 (arrows): heterozygous for codon 12 variant (Pro/Ala) showing 306bp and 220 bp bands while the 86 bp fragment was so faint and did not appear on photographing.

Equilibrium using Court lab HWE calculator (1) downloaded from <http://www.tufts.edu>.

**Statistical analysis:** Chi-square test was used to compare the allelic and genotypic frequencies with those of other populations. Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 19 was used for statistical analyses, p-value was significant when  $<0.05$ .

## RESULTS

Figure 1 is a photograph of a gel of PCR-RFLP products of fourteen subjects. The genotypes frequencies of Pro12Ala (rs1801282) were checked whether they are normally distributed or not. For this purpose, observed frequencies were entered into software to assess Hardy-Weinberg Equilibrium (HWE). Ideally, its p-value has to be  $<0.05$  to indicate normal distribution. Figure 2 shows the output of the used software to calculate the p-value of HWE of Pro12Ala genotypes in our studied population.

Genotypes frequencies of our subjects were within HWE ( $\chi^2=1.04$ ,  $p=0.308$ ). The allelic frequencies were 90.53% (172 out of 190) for the wild type allele (Pro12) and 9.47% (18 out of 190) for the mutant allele (Ala12). The homozygous wild type genotype (Pro12Pro) was found in 81.05% (77 out of 95) of the study population. However, the heterozygous mutant genotype (Pro12Ala) was evident in 18.95% (18 out of 95) with no any case of homozygous mutant genotype (Ala12Ala) observed. Allelic and genotype frequencies of the studied population are shown in Table 2.

The allelic and genotypic frequencies revealed in our population were compared to those of other populations.

Table 3 compares these frequencies using  $\chi^2$  test.

A simple calculator to determine whether observed genotype frequencies are consistent with Hardy-Weinberg equilibrium

Genotypes	Observed #	Expected #
Homozygote reference:	77	77.9
Heterozygote:	18	16.3
Homozygote variant:	0	0.9
	<sup>^</sup> Put your values here <sup>^</sup>	
Var allele freq:	0.09	

$\chi^2 = 1.04027258$

$\chi^2$  test  $P$  value = 0.307722 with 1 degree of freedom

1. If  $P < 0.05$  - not consistent with HWE.
2. Not accurate if  $< 5$  individuals in any genotype group.

Michael H. Court  
(2005-2008)

Figure 2. Output of Court lab HWE calculator (1) analysis of population's genotypes for Pro12Ala in 95 subjects.

## DISCUSSION

Since its identification by Yen et al. in 1997, the missense mutation "Pro12Ala" has been widely studied all over the world. A lot of light has been shed on the association of this common polymorphism with several clinical disorders like obesity, insulin resistance, diabetes mellitus, hypertension, inflammation, atherosclerosis and tumorigenesis and there have been controversies in such relationships among different populations.

Gene	Mutation	Allelic frequency n (%)		Genotypic Frequency n (%)			p- value*
PPAR- $\gamma$	Pro12Ala (rs1801282)	C (Pro) 172 (90.53%)	G (Ala) 18 (9.47%)	CC (Pro/Pro) 77 (81.05%)	GC (Pro/Ala) 18 (18.95%)	GG (Ala/Ala) 0 (00.00%)	0.308

\*Genotypic distribution using HWE calculator. p-value for  $\chi^2$  has to be  $>0.05$  for the genotype distribution to fall within HWE.

Table 2. Genotypic and allelic frequencies of Pro12Ala (rs1801282) in the study population.

Authors/Year	Population/Size	Allelic frequency n (%)		Genotyping frequency n (%)			p-value for allele	p-value for genotype
		C (Pro)	G (Ala)	CC (Pro/Pro)	GC (Pro/ Ala)	GG (Ala/Ala)		
This study	Iraqi (95)	172 (90.53)	18 (9.47)	77 (81.05)	18 (18.95)	0 (0.00)	-	-
Frederiksen et al./ 2002	Danish Caucasian (2245)	3860 (86.00)	630 (14.00)	1671 (74.50)	518 (23.00)	56 (2.50)	0.075	0.146
Kaydashev et al./ 2007	Ukrainian (39)	61 (72.60)	17 (27.40)	24 (61.55)	13 (33.33)	2 (5.12)	0.007	0.017
Kim et al./ 2007	Korean (129)	243 (94.19)	15 (5.81)	115 (89.10)	13 (10.10)	1 (0.80)	0.143	0.087
Ghoussaini et al./ 2005	French Caucasian (318)	555 (87.00)	81 (13.00)	246 (77.40)	63 (19.80)	9 (2.80)	0.224	0.444
Namvaran et al./ 2011	Iranian (128)	238 (92.97)	18 (7.03)	110 (85.94)	18 (14.06)	0 (0.00)	0.349	0.327
Canbay et al./ 2012	Turkish (129)	244 (94.57)	14 (5.43)	116 (89.92)	12 (9.30)	1 (0.78)	0.100	0.057
Tellechea et al./ 2009	Argentineans (572)	1059 (92.57)	85 (7.43)	487 (85.10)	85 (14.9)	0 (0.00)	0.328	1.042
Prasad et al./ 2008	Indian (241)	424 (87.97)	58 (12.03)	186 (77.18)	52 (21.58)	3 (1.24)	0.345	0.397
Gao et al./ 2010	Han Chinese of Inner Mongolia (137)	264 (96.40)	10 (3.60)	131 (95.60)	2 (1.50)	4 (2.90)	0.010	0.000
Gupta et al./ 2011	Indians (280)	493 (88.04)	67 (11.96)	213 (76.00)	67 (24.00)	0 (0.00)	0.349	0.316
Badii et al./ 2008	Qatari consanguineous (450)	847 (94.11)	53 (5.89)	401 (89.10)	45 (10.00)	4 (0.90)	0.069	0.030
Kao et al./ 2003	African Americans (1005)	1964 (97.71)	46 (2.29)	959 (95.42)	46 (4.58)	0 (0.00)	0.000	0.000

Table 3. Comparison of genotypic and allelic frequencies of Pro12Ala (rs1801282) in Iraqi people with those of other populations.

The insulin sensitizing anti-diabetic agents TZDs have been identified in the mid1990s to be high affinity ligands for PPAR- $\gamma$ .<sup>38</sup> The proline substitution by alanine at codon 12 of the PPAR- $\gamma$ 2 protein is well known to

reduce its functional capacity as a transcriptional factor for a large number of genes.<sup>39</sup>

This functional attenuation of the PPAR- $\gamma$ 2 protein is



probably behind the Pro12Ala associations with the wide spectrum of diseases mentioned above. Also from here, possibly, emerges the variation in drug responses among diabetics treated with TZDs. This is what »pharmacogenetics« concerned with. Individualizing treatments for patients based on their genetic background will revolutionize the management regimens and plans in a successful and modern way mainly for the sufferers of chronic diseases.

Owing to its importance, the allelic and genotypic distributions of Pro12Ala have been studied worldwide. Different ethnic groups in different populations showed different figures.

In Iraq, however, there has been no work right now to analyze the frequency of this mutation among Iraqis. To the best of our knowledge, this is the first study of this common mutation in Iraq. Iraq is a multinational and multi-ethnic country in the North-West Asia. This study has focused on a population of Native Arabic Iraqi adult healthy subjects living in urban areas of Mosul, the biggest city of Ninevah Province which is the second largest province in Iraq following the capital Baghdad.

The allelic frequencies are 90.53% and 9.47% for the C »Pro« and the G »Ala« alleles respectively. The homozygous wild- type genotype »Pro/Pro« was evident in 81.05% while the heterozygous mutant genotype »Pro/Ala« was found in 18.95% of our population. No one had the homozygous mutant genotype.

These frequencies were compared with those of other world populations. Allelic and genotypic frequencies in the studied Iraqi population were statistically different from those of Ukrainian,<sup>40</sup> ( $p=0.007$ ,  $0.017$ ); Chinese,<sup>41</sup> ( $p=0.041$ ,  $0.034$ ); Han Chinese,<sup>42</sup> ( $p=0.010$ ,  $0.000$ ) and African Americans,<sup>43</sup> ( $p=0.000$ ,  $0.000$ ) populations. Compared to another Middle East population, a significant statistical difference was observed in the genotypic frequencies of Pro12Ala among Iraqi and Native Qatari subjects,<sup>44</sup> ( $p=0.030$ ).

On the other hand, allelic and genotypic frequencies of the studied Iraqi population did not differ statistically

( $p<0.05$ ) from reports of Danish Caucasians,<sup>45</sup> Koreans,<sup>46</sup> French Caucasians,<sup>29</sup> Iranians,<sup>47</sup> Turkeys,<sup>48</sup> Argentineans from Southern European ancestries<sup>49</sup> in addition to Indians.<sup>50,51</sup>

Differences in the alleles and genotypes frequencies of the common mutation Pro12Ala across population may partially explain the variations in the prevalence rates of the common associated diseases. Among these are diabetes, hypertension and cancer diseases. Gene-environmental interactions together with gene-gene interactions may further influence the variation in diseases frequencies across different populations across the world.

## CONCLUSIONS

This study revealed significant differences in the distribution of the Pro12Ala polymorphism of PPAR- $\gamma$  gene (rs1801282) between an Iraqi Arabic population and those across different parts of the world mainly Caucasians (Ukraine), African Americans and Chinese. Even some Arabic populations nearby Iraq, like Qatari, have a different genotypic frequency. These differences confirm the need for understanding the genetic background of each population and lead us to recommend analyzing the association of the relatively common Pro12Ala with the common clinically-important chronic clinical diseases in Iraqis like insulin resistance, diabetes, hypertension, cardiovascular disease, cancer and others.

## ACKNOWLEDGMENT

Authors are grateful to all volunteers who gave their consents to participate. Our thanks are due to the Director and the Staff of the PCR. Lab in Ibn- Al-Atheer Teaching Hospital in Mosul for facilitating this study.

## REFERENCES

1. Mangelsdorf DJ, Thummel C, Beato M, et al. The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell* 1995; 83(6):835-9.
2. Hsu M-H, Palmer CAN, Song W, et al. A carboxyl-

- terminal extension of the zinc finger domain contributes to the specificity and polarity of peroxisome proliferator-activated receptor DNA binding. *J Biol Chem* 1998; 273(43):27988-97.
3. Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. Role of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression. *J Lipid Res* 1996;37(5):907-25.
  4. Perissi V, Rosenfeld MG. Controlling nuclear receptors: the circular logic of cofactor cycles. *Nat Rev Molec Cell Biol* 2005;6(7):542-54.
  5. Tachibana K, Yamasaki D, Ishimoto K, et al. The role of PPARs in cancer. *PPAR* 2008;2008:102737.
  6. He W. PPAR gamma2 polymorphism and human health. *PPAR Res* 2009;849538.
  7. Kliewer SA, Forman BM, Blumberg B, et al. Differential expression and activation of a family of murine peroxisome proliferator-activated receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91(15):7355-9.
  8. Spiegelman BM. PPAR- $\gamma$ : adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. *Diabetes* 1998;47(4):507-14.
  9. Stumvoll M, Häring H. The peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ 2 Pro12 Ala polymorphism. *Diabetes* 2002;51(8):2341-7.
  10. He W, Barak Y, Hevener A, et al. Adipose-specific peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  knockout causes insulin resistance in fat and liver but not in muscle. *PNAS* 2003; 100(26):15712-7.
  11. Olefsky JM. Treatment of insulin resistance with peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  agonists. *J Clin Invest* 2000;106(4):467-72.
  12. Evans RM, Barish GD, Wang YX. PPARs and the complex journey to obesity. *Nat Med* 2004;10(4):355-61.
  13. Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. *Ann Rev Med* 2002;53:409-35.
  14. Chen G, Lin X, Liang J, et al. Relationship between polymorphism of PPAR gamma gene and osteoporosis in aged male. *Bone* 2008;43:S122.
  15. Yue H, He JW, Zhang H, et al. No association between polymorphisms of proliferator-activated receptor-gamma gene and peak bone mineral density variation in Chinese nuclear families. *Osteoporos Int* 2010;21:873-82.
  16. Giaginis C, Giagini A, Theocharis S. Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) ligands as potential therapeutic agents to treat arthritis. *Pharmacol Res* 2009;60:160-9.
  17. Duan SZ, Usher MG, Mortensen RM. PPARs: the vasculature, inflammation and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009;18:128-33.
  18. Villacorta L, Schopfer FJ, Zhang J, et al. PPAR $\gamma$  and its ligands: therapeutic implications in cardiovascular disease. *Clin Sci (Lond)* 2009;116(3):205-18.
  19. Kadowaki T, Hara K, Yamauchi T, et al. Molecular mechanism of insulin resistance and obesity. *Exp Biol Med* 2003;228:1111-7.
  20. Leonardini A, Laviola L, Perrini S, et al. Cross-talk between PPAR $\gamma$  and insulin signaling and modulation of insulin sensitivity. *PPAR Res* 2009; doi:10.1155/2009/818945.
  21. Cavender MA, Nicholls SJ, Lincoff AM. Strategies for the development of new PPAR agonists in diabetes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17 (Suppl 1):S32-S7.
  22. Ruan X, Zheng F, Guan Y. PPARs and the kidney in metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294:1032-47.
  23. Andersson C, Zaman MM, Jones AB. Alterations in immune response and PPAR/LXR regulation in cystic fibrosis macrophages. *J Cyst Fibros* 2008;7(1):68-78.
  24. Dahten A, Koch C, Ernst D, et al. Systemic PPAR $\gamma$  ligation inhibits allergic immune response in the skin. *J Invest Dermatol* 2008;128(9):2211-8.
  25. Barroso I, Gurnell M, Crowley VE, et al. Dominant negative mutations in human PPAR $\gamma$  associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature* 1999;402(6764):880-3.
  26. Ristow M, Muller-Wieland D, Pfeiffer A, et al. Obesity associated with a mutation in a genetic regulator of adipocyte differentiation. *New Engl J Med* 1998;339:953-9.
  27. Yen CJ, Beamer BA, Negri C, et al. Molecular scanning of the human peroxisome proliferator activated receptor gamma (hPPAR gamma) gene in diabetic Caucasians: identification of a Pro12Ala PPAR gamma 2 missense mutation. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;241: 270-4.
  28. Memisoglu A, Hu FB, Hankinson SE, et al. Prospective study of the association between the proline to alanine codon 12 polymorphism in the PPAR gamma gene and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2915-7.
  29. Ghoussaini M, Meyre D, Lobbens S, et al. Implication of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma 2 gene

- in type 2 diabetes and obesity in the French population. *BMC Med Genet* 2005;6:11.
30. Mancini FP, Vaccaro O, Sabatino L, et al. Pro12Ala substitution in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 is not associated with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48:1466-8.
  31. Ringel J, Engeli S, Distler A, et al. Pro12Ala missense mutation of the peroxisome proliferator activated receptor gamma and diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;254:450-3.
  32. Evans D, de Heer J, Hagemann C, et al. Association between the P12A and c1431t polymorphisms in the peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR gamma) gene and type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109:151-4.
  33. Lindi VI, Uusitupa MI, Lindstrom J, et al. Association of the Pro12Ala polymorphism in the PPAR-gamma2 gene with 3-year incidence of type 2 diabetes and body weight change in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes* 2002;51:2581-6.
  34. Malecki MT, Frey J, Klupa T, et al. The Pro12Ala polymorphism of PPARgamma2 gene and susceptibility to type 2 diabetes mellitus in a Polish population. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;62:105-11.
  35. Fu M, Chen H, Li X, et al. Association of Pro12Ala variant in peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene with type 2 diabetes mellitus. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2002;19(3):234-8.
  36. Radha V, Vimalaswaran KS, Babu HNS, et al. Role of genetic polymorphism peroxisome proliferator-activated receptor-2 Pro 12Ala on ethnic susceptibility to diabetes in south Asian and Caucasian subjects. *Diabetes Care* 2006;29:1046-51.
  37. Hamann A, Munzberg H, Buttron P, et al. Missense variants in the human peroxisome proliferator-activated receptor-g2 gene in lean and obese subjects. *Eur J Endocrinol* 1999;141:90-2.
  38. Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA, et al. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma). *J Biol Chem* 1995;270(22):12953-6.
  39. Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, et al. A Pro12Ala substitution in PPAR $\gamma$ 2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index, and improved insulin sensitivity. *Nat Genet* 1998;20(3):284-7.
  40. Kaïdashev IP, Rasin AM, Shlykova OA, et al. Frequency of the Pro 12Ala polymorphism of PPARgamma2 gene in Ukrainian population and its possible role in development of metabolic syndrome. *Tsitol Genet* 2007;41(5):43-7.
  41. Liao SY, Zeng ZR, Leung WK, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma Pro12Ala polymorphism, *Helicobacter pylori* infection and non-cardia gastric carcinoma in Chinese. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:289-94.
  42. Gao L, Wang L, Yun H, et al. Association of the PPAR $\gamma$ 2 gene Pro12Ala variant with primary hypertension and metabolic lipid disorders in Han Chinese of Inner Mongolia. *Genet Mole Res* 2010;9(3):1312-20.
  43. Kao WHL, Coresh J, Shuldiner AR, et al. Pro12Ala of the peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ 2 gene is associated with lower serum insulin levels in non-obese African Americans. *The Atherosclerosis Risk in Communities Study. Diabetes* 2003;52:1568-72.
  44. Badii R, Bener A, Zirie M, et al. Lack of association between the Pro12Ala polymorphism of the PPAR- $\gamma$ 2 gene and type 2 diabetes mellitus in the Qatari consanguineous population. *Acta Diabetol* 2008;45:15-21.
  45. Frederiksen L, Brødbæk K, Fenger M, et al. Studies of the pro12ala polymorphism of the PPAR- $\gamma$  gene in the Danish Monica Cohort: homozygosity of the ala allele confers a decreased risk of the insulin resistance syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(8):3989-92.
  46. Kim K, Lee S, Valentine RJ. Association of Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ 2 gene with obesity and hypertension in Korean Women. *J Nutr Sci Vitaminol* 2007;53:239-46.
  47. Namvaran F, Rahimi-Moghaddam P, Azarpira N. Genotyping of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- $\gamma$ ) polymorphism (Pro12Ala) in Iranian population. *J Res Med Sci* 2011;16(3):291-6.
  48. Canbay E, Kurnaz O, Canbay B, et al. PPAR-gamma Pro12Ala polymorphism and gastric cancer risk in a Turkish population. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2012;13(11):5875-8.
  49. Tellechea ML, Aranguren F, Pérez MS, et al. Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  gene is associated with metabolic syndrome and surrogate measures of insulin resistance in healthy men, interaction with smoking status. *Circ J* 2009;73:2118-24.
  50. Prasad KN, Saxena A, Ghoshal UC, et al. Analysis of Pro12Ala PPAR gamma polymorphism and *Helicobacter*

*pylori infection in gastric adenocarcinoma and peptic ulcer disease. Ann Oncol 2008;19:1299-303.*

51. Gupta AC, Chaudhory AK, Pande SC, et al. Peroxisome

*proliferators-activated receptor  $\gamma$ 2 Pro12Ala variant is associated with body mass index in non-alcoholic fatty liver disease patients. Hepatol Int 2011;5:575-80.*

## THE EFFECTS OF IMATINIB ON THE TESTICULAR HISTOLOGY IN MALE RATS ADMINISTERED AT PERIPUBERTAL PERIOD

### تأثير عقار imatinib على نسيج الخصيتين عند ذكور الجرذان بعد تعرضهم للعقار في الفترة ما حول البلوغ

Luma Ibrahim Khalel Al-Allaf, MBChB, MSc (Anatomy); Hafidh Al-Ashoo, MBChB, MSc, PhD

د. لى ابراهيم خليل العلاف، د. حافظ علي حسين العشو

#### ملخص البحث

**هدف البحث:** يعتبر حدوث سمية في الغدد التناسلية الذكرية أو الأنثوية من الاختلالات الشائعة لدى استخدام الأدوية الحديثة المضادة للسرطان. وعلى الرغم من كفاءة هذه العلاجات ووجود احتمالية للشفاء التام والذي يعتبر في قمة الأهمية يبقى حدوث العقم أو القصور في الغدد التناسلية مصدراً للقلق والألم لدرجة جديرة بالاهتمام. هناك ندرة في الدراسات المجرة حول تأثير عقار imatinib على المؤشرات النسيجية للخصيتين عند الجرذان. تهدف هذه الدراسة إلى تقييم التأثيرات قصيرة الأمد للجرعات المنخفضة من imatinib في الفترة ما حول البلوغ، والجرعات الكبيرة غير المتعارف عليها سريرياً ومتابعة انعكاسات هذه الجرعات في فترة البلوغ وذلك بالمقارنة مع مجموعة الشاهد.

**طرق البحث:** أجريت دراسة تجريبية ضمن مدة 4 أشهر (من 10 آذار وحتى 10 تموز 2013) وشملت مجموعة من الجرذان المهقاء تم الحصول عليها من بيتي الحيوانات التابعين لكليتي طب الموصل والطب البيطري بجامعة الموصل في شمال العراق. تم عشوائياً توزيع الحيوانات إلى المجموعات التجريبية، حيث تضمنت أول تجربة إعطاء الجرذان بعمر 40-45 يوماً لجرعة يومية قدرها 75 ملغ/كغ عن طريق الفم من عقار imatinib mesylate (Novartis®; Glivec) من مستشفى ابن سينا التعليمي في مدينة الموصل، أو تم شراؤه من بعض الصيدليات الخاصة ولمدة شهر مع مجموعة شاهد بنفس العمر تم إعطاؤهم جرعات من الماء المقطر. تضمنت التجربة الثانية إعطاء الجرذان بعمر 40-45 يوماً لجرعة يومية 200 ملغ/كغ عن طريق الفم من عقار imatinib mesylate ولمدة شهر مع مجموعة شاهد بنفس العمر تم إعطاؤهم جرعات من الماء المقطر. تم قتل الحيوانات بطريقة رحيمة بالإيثر وذلك بعد 24 ساعة من الجرعة الأخيرة للعقار (بالنسبة للتقييم قصير الأمد) وبعد 4 أسابيع (بالنسبة للتقييم بعيد الأمد) وذلك في مختبر الدراسات العليا، قسم التشريح والأنسجة والأجنة في كلية طب الموصل. تم أخذ أنسجة الخصيتين وطمرها بالبارافين وتلوينها بالهيماتوكسيلين-إيوزين وتلوين البيريودك شيف مع الهاريس هيماتوكسيلين Harris-PAS. جرى التقييم بحالة تعمية عن المعالجة المطبقة وأية معلومات أخرى عن الحالات. خضعت الخصي المأخوذة من مجموعة الشاهد ومجموعة المعالجة للتحليل لتبيان وجود عدم انتظام في التهندس الخلوي في النُبيبات الناقلة للمني، وجود فجوات، فراغات، أو خلايا غير طبيعية في ظاهرة النُبيبات الناقلة للمني، وجود انسلاخ أو تنكس في ظاهرة النُبيبات الناقلة للمني، أو وجود وذمة في المسافات البينية. تم تطبيق نقاط Johnsen لتقييم عملية صنع المني في مختلف المجموعات، كما أخذت صور فوتوغرافية.

**النتائج:** أظهر الفحص بالمجهر الضوئي للمقاطع النسيجية للخصية المأخوذة من مجموعة الشاهد وجود مظهر طبيعي لظاهرة النُبيبات الناقلة للمني ومظهر سليم للتهندس الخلوي للخصية. أما لدى الجرذان المعالجين بعقار imatinib فقد أظهر الفحص النسيجي أن أكثر السمات الملحوظة حدة هي الاضطراب في النُبيبات الناقلة للمني، الوذمة في المسافات البينية، الانسلاخ في الخلايا الظهارية وانفصال خلايا سيرتولي باتجاه الللمعة. رصدت هذه الدراسة وجود تبدلات نسيجية مختلفة في الخصيتين لدى الجرذان المعالجين بعقار imatinib، إلا أن هذه التغيرات كانت بؤرية ومشتتة وقد أظهرت اختلافات بين الأفراد. بالإضافة لذلك فقد بينت هذه الدراسة أن أذية الخصيتين كانت أكثر وضوحاً لدى الجرذان المعالجين بجرعة عالية بالمقارنة مع الجرذان المعالجين بجرعة منخفضة. أظهرت المقاطع المأخوذة من الجرذان الذين شرحوا بعد انتهاء فترة النقاهة انتظماً أفضل للنُبيبات الناقلة للمني لدى

\*Luma Ibrahim Khalel Al-Allaf, MBChB, MSc (Anatomy), Lecturer, Department of Anatomy, College of Medicine, University of Mosul, Iraq.

E-mail:lumaallaf1971@yahoo.com.

\*Hafidh Al-Ashoo, MBChB, MSc, PhD, Assistant Professor, Department of Anatomy, College of Medicine, University of Mosul, Iraq.



مجموعتي استخدام الجرعة العالية والمنخفضة على حد سواء. كما بين التقييم النسيجي أن الجرذان المعالجين بعقار imatinib في كلتا المجموعتين (الجرعة المنخفضة والجرعة العالية) قد سجلوا انخفاضاً في نقاط Johnsen' بالمقارنة مع الجرذان في مجموعة الشاهد، وهو ما يشير إلى التأثير السمي لهذا العقار على الخصيتين، مع التأكيد على التحسن الملاحظ في نقاط Johnsen' عند الحيوانات التي شرحت بعد انتهاء فترة النقاهة.

**الاستنتاجات:** يمتلك عقار imatinib تأثيرات مرضية ملحوظة على أنسجة الخصيتين عند الجرذان وذلك بالجرعات المنخفضة والمرتفعة، إلا أن هذه التأثيرات عكوسة كونها تتراجع إلى حدٍّ ما عند سحب العقار. يمكن لهذه النتائج أن تساعد الأطباء السريريين في توضيح وتحديد القضايا المتعلقة بالخصوبة عند المرضى صغار السن في مرحلة الإنجاب والذين يعالجون بعقار imatinib لحالات أورام السبيل المعدي المعوي أو الالبيضاخ النقي المزمن.

## ABSTRACT

**Objective:** Male and female gonadal toxicity are common complications of modern anti-cancer treatments. Although effective cancer therapy, and where possible cure, are of paramount importance, infertility and hypogonadism can be a source of considerable distress. There is a paucity of studies on the effect of imatinib on the histological parameters of the testes of rats. The aim of this study was to evaluate the short-term effects of peri-pubertal administration of a low dose, clinically non-relevant high dose of imatinib and its repercussions in adulthood in comparison with that of control.

**Methods:** This experimental study was performed over a period of four months starting from the 10th march 2013 to the 10th July 2013 and was conducted on male Albino rats purchased from Animal Houses of both Mosul Medical College, and Veterinary College, University of Mosul, Mosul, Northern Iraq. Animals were randomly assigned to the experimental groups. The first experiment includes 40-45 days aged rats who administered orally daily dose of 75 mg/kg of imatinib mesylate (Glivec®; Novartis) purchased from Ibn-Sena Teaching Hospital, Mosul, or bought from some private pharmacies for 30 days with age matched control who administered distilled water. The second experiment includes 40-45 days aged rats who administered daily dose of 200 mg/kg orally with age matched control who administered distilled water. Animals in each experiment were euthanized with ether 24 hours after the final dose was given, respectively, at the end of treatment (short-term evaluation) and after the recovery period (long-term evaluation), testes of rats from each experimental group were obtained at laboratory of postgraduate studies of Department of Anatomy, Histology and Embryology in Mosul College of Medicine. The tissues were embedded in paraffin and

stained with hematoxylin-eosin, PAS-Harris (PAS-H) stain. The evaluation was blinded to treatment and any data. Testes from the control and treated animals are analyzed for any disorganization of cytoarchitecture of seminiferous tubules, the presence of vacuoles, gaps and abnormal cells in the seminiferous epithelium and sloughing, degeneration of seminiferous epithelium and oedema in the interstitial spaces. Johnsen' scores were used to evaluate the spermatogenesis in all groups. The photomicrographs were taken.

**Results:** The light microscopic examination of the testicular sections obtained from of the control group showed a normal organized appearance of the seminiferous epithelium with intact cytoarchitecture of the testes. Histological analysis of seminiferous tubules in imatinib-treated rats showed that the most striking features are disorganization of the seminiferous tubules, interstitial oedema, sloughing of the epithelium, and detachment of sertoli cells toward the lumen. This study revealed that there are different alterations in the testicular histology in the imatinib-treated rats, however these changes were focal, scattered and showed interindividual variability. In addition, this study showed that the testicular injuries were more pronounced in imatinib-treated with high dose group compared to that of imatinib-treated with low dose group. Sections obtained from the rats that euthanized after the recovery period demonstrated a better organization of the seminiferous tubules in both low and high dose groups. Histological assessment demonstrated that both imatinib-treated rats (low dose-IML, or high dose-IMH) presented decreased Johnsen' scores in relation to control animals, indicating that imatinib induced toxic effects in testis, however, animals euthanized after the recovery period showed better Johnsen' scores.

**Conclusions:** Imatinib does affect the histopathology of rat testis significantly at low dose, or at high dose, but this effect is reversible, to some extent, once the

*drug is withdrawn. This finding may help the clinicians to plan and address the fertility related issues in young patients of reproductive age who are being treated with imatinib for gastrointestinal tumors and chronic myeloid leukemia.*

## INTRODUCTION

The using of chemotherapeutic drugs is limited due to their acute toxic effects on some organs such as liver, kidney, testis, and heart.<sup>1,2,3</sup> In male cancer patients, surgery, radiotherapy and chemotherapy can be followed by transient or permanent infertility.<sup>4</sup> Treatment of cancers with cytotoxic agents such as tyrosine kinase inhibiting drugs often, but not always, result in transient to permanent testicular dysfunction. Germ cells are important targets of many chemicals. Most of the drugs are genotoxins and induce irreversible effect on genetic makeup. This is alarmingly dangerous in youth and children, since these effects last longer, affecting fertility or forming basis for carcinogenesis.<sup>5</sup>

Imatinib mesylate (Glivec®, STI 571; Novartis), a small-molecular analog of ATP that potently inhibits the tyrosine kinase activities of Abelson (Bcr-Abl) gene, platelet derived growth factor (PDGFR- $\alpha$ , PDGFR- $\beta$ ), c-Fms, Arg and c-kit, is one of the novel molecularly targeted agents being introduced into cancer therapy.<sup>6</sup> Imatinib mesylate is white to off-white to brownish or yellowish tinged crystalline powder. It inhibits proliferation and induces apoptosis in Bcr-Abl positive cell lines as well as fresh leukemic cells from Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia. It is indicated for the treatment of patients with chronic myeloid leukemia, and it has demonstrated high levels of efficacy in gastrointestinal stromal tumors (GISTs).<sup>7</sup> Glivec film-coated tablets contain imatinib mesylate equivalent to 100 mg or 400 mg of imatinib free base. Imatinib mesylate is designated chemically as 4-[(4-Methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]-phenyl] benzamide methanesulfonate<sup>8</sup> and its structural formula is shown in Figure 1.

Post-natal sexual development in the male rat has been divided into four phases: neonatal (post-natal

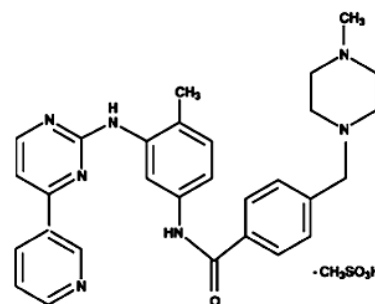


Figure 1. The chemical structure of imatinib.

day: PND 1-7), infantile (PND 8-21), juvenile (PND 22-35) and peri-pubertal (PND 36-55 or 60).<sup>9,10</sup> Male rats reach puberty, a dynamic physical, behavioural and hormonal event of sexual development,<sup>11</sup> around the 50 days of age, when the first spermatozoa are observed in the cauda epididymis<sup>11</sup> and reproductive capacity is attained. Maximum sperm production is achieved at 75 days of age when male rats can be considered adult. However, the animals reach full sexual maturity only at 100 days of age (maximum concentration of sperm stored in the cauda epididymis).<sup>12,13</sup> As spermatogenesis and steroidogenesis are not yet fully established during peri-puberty, this may be a critical period of the reproductive development and consequently more vulnerable to changes caused by chemical agents.<sup>14</sup> The reports of the effect of imatinib on reproductive function and testicular histology are scanty.<sup>5</sup> There is a need to study the effect of imatinib on the testes in animal models at peripubertal periods and because of suitability of rat as an attractive and alternate animal model for human,<sup>15</sup> this study aims to evaluate the effect of imatinib on the histological parameters in the testis of male rat administered orally with low dose, clinically non-relevant high dose of imatinib for thirty days started at peripubertal period and to detect the ability of self regeneration after stoppage.

## METHODS

This experimental study was performed over a period of four months starting from the 10<sup>th</sup> march 2013 to the 10<sup>th</sup> July 2013 and was conducted on male Albino rats purchased from Animal Houses of both Mosul Medical College, and Veterinary College, university of Mosul, Mosul, Northern Iraq. Throughout the investigations the rats were housed under controlled normal environmental

laboratory conditions and animal facility and were kept in an air-conditioned room with 12-hours light and dark cycles, where the temperature ( $22 \pm 2^\circ\text{C}$ ) and relative humidity (65-70%) were kept constant. They were local bred and put individually in Animal House plastic cages (England) measuring  $47 \times 34 \times 18$  cm lined with wood chips.<sup>16</sup> Animals were let to acclimatize for a week before any experiment was performed,<sup>17</sup> and provided with free access of water ad libitum and pelleted standardized food (commercial rodent chow).<sup>18</sup> All rats received human care, and procedures involving animals and their care were conducted in conformity with international laws and policies and the studies on animals accepted. The experiments were performed during the light portion.<sup>19</sup>

**Experimental design and procedures:** Animals were randomly assigned to the experimental groups. The first experiment includes 40-45 days aged rats who administered daily dose of 75 mg/kg of imatinib mesylate (Glivec®, STI 571; Novartis) purchased from Ibn-Sena Teaching Hospital, Mosul, Northern Iraq, or bought from some private pharmacies, and were administered orally by gavage with 24 gage needle for 30 days (n=8) with age matched control who administered distilled water following the same protocol applied to imatinib group (n=4).

The second experiment includes 40-45 days aged rats who administered daily dose of 200 mg/kg orally by gavage with 24 gage needle for 30 days (n=8) with age matched control who administered distilled water following the same protocol applied to imatinib group (n=4). Imatinib doses selected were intended to be in the range of those used in clinical treatment regimens<sup>20</sup> (400-800 mg/d or 340-590 mg/m<sup>2</sup> based on a weight of 70 kg) dose surface area adjusted to body-weight,  $f \times \text{mg/kg} = \text{mg/m}^2$ , where f is a constant equal to 6.0 in rats.<sup>21</sup> Each animal was observed for overt signs of toxicity. The animals were firmly restrained (the animal was grasped by the loose skin of the neck and back) to immobilize the head and maintained in an upright (vertical) position. The gavage needle was passed through the side of the mouth, followed the roof of the mouth, and advanced into the esophagus toward the

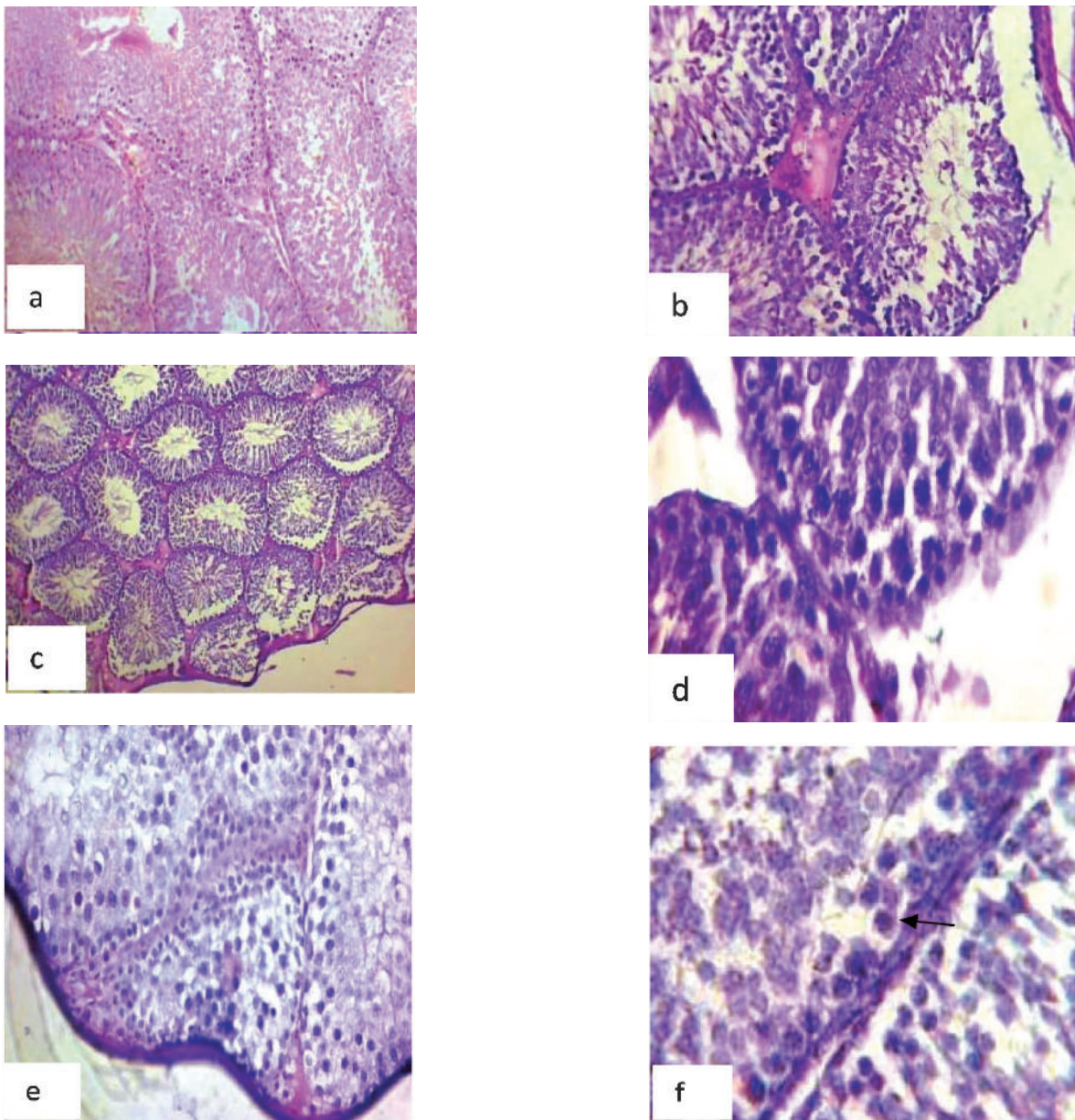
stomach. After the needle was passed to the correct length, imatinib was injected.<sup>22</sup>

**Study termination procedures:** Animals in each experiment were euthanized with ether (Merck, Germany)<sup>16,23</sup> 24 h after the final dose was given or after the recovery period at laboratory of postgraduate studies of Department of Anatomy, Mosul College of Medicine, University of Mosul, Northern Iraq.

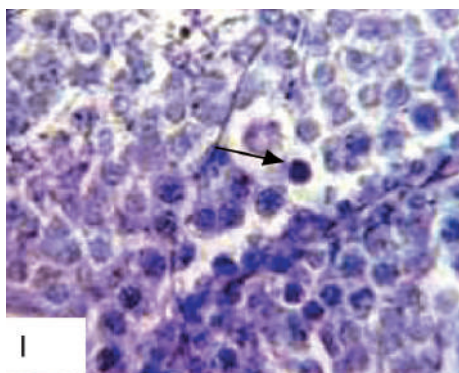
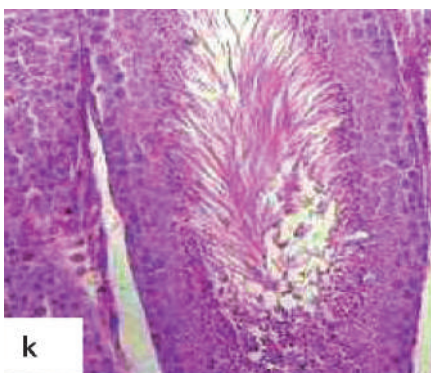
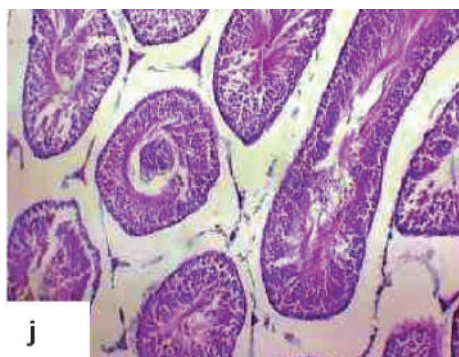
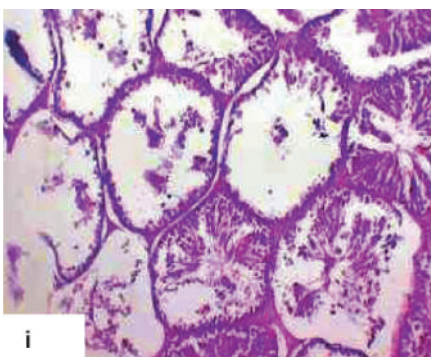
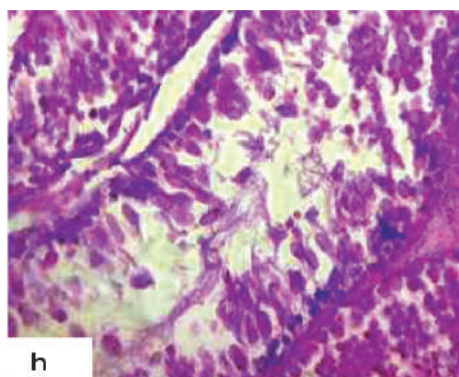
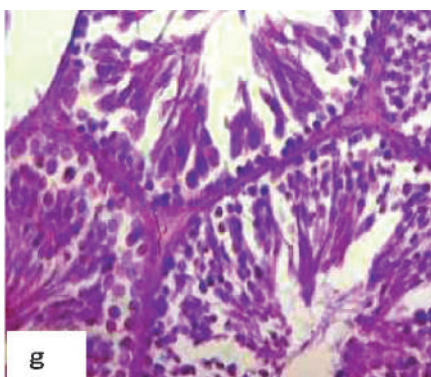
**Tissue and organs collection:** On the day after, the end of treatment (short-term evaluation) and after the recovery period (long-term evaluation), after one month, testes of rats from each experimental group were obtained.

**Preparation of histological sections:** Testes were excised and fixed in Bouin's solution.<sup>24</sup> The tissues were embedded in paraffin (Merck, Germany) and stained with Harris hematoxylin-eosin (Scarlau, Spain). The evaluation was blinded to treatment and any data. The tissue of testicular samples were grossed and transferred into cassettes and processed as follows: (1) Two consecutive changes of Bouin's solution 1 h and 1.5 h; (2) 85% Ethyl alcohol (Thomas baker, (chemicals), limited, UK) – 1.5 h; (3) 95% alcohol – 1.5 h; (4) 100% Alcohol – three consecutive changes of 1.5 h each; (5) xylene (Thomas baker, (chemicals), limited, UK) – three consecutive changes of 1.5 h each; and (6) Paraffin bath at  $55^\circ\text{C}$  – two changes of 1.5 h each. Upon completion, the tissues were placed in  $1.5 \times 2$  cm moulds lined with molten paraffin wax at  $65^\circ\text{C}$ . The mould was transferred to a cold plate at  $-5^\circ\text{C}$ , the tissue adjusted to the desired orientation and the cassette base placed on top of the mould, filled with molten wax and let to solidify for 1 h, removed and stored at  $-20^\circ\text{C}$  until sectioning. The frozen embedded wax blocks were sectioned at 3-5 micron thickness using Reichert microtom, Germany, placed on frosted glass slides and dried overnight at  $37^\circ\text{C}$ . Prior to modified Harris Haematoxylin and Eosin staining, the samples were washed in xylene twice (3 min each), hydrated in five sequential changes of alcohol 100%, 100%, 95%, 80% and 70% for 3 min each, rinsed with water for 3 min and stained. Finally, the stained slides were dehydrated in three sequential 1-min changes of alcohol 70%, 80% and 95% and two changes of 100% alcohol for three minutes each.





a. A photomicrograph of section obtained from control group shows normal architecture, normal feature of seminiferous tubule and interstitial tissue. Spermatocytes, sertoli cell, mature sperms are present, (H&E×250). b. A photomicrograph of section obtained from rats administered with imatinib of 75 mg/kg shows vacuoles in the seminiferous epithelium with detachment from the basement membrane. No mature sperms are present. Normal architecture of cell gets disturbed with oedema of interstitial space, (H&E×400). c. A photomicrograph of section obtained from rats administered with imatinib of 75 mg/kg shows detachment from the basement membrane with homogenous eosinophilic materials replacing in interstitial space replacing leydig cells.(H&E×160). d. A photomicrograph of section obtained from rats administered with imatinib of 75 mg/kg shows rounded sertoli cells detached from the basement membrane and without nucleus in the lumen, (H&E×400). e. A photomicrograph of section obtained from rats administered with imatinib of 75 mg/kg shows cells with eosinophilic cytoplasm and dense apoptotic nuclei with vacuoles in sertoli cells,.(H&E×400). f. A photomicrograph of section obtained from rats administered with imatinib of 75 mg/kg shows cells with eosinophilic cytoplasm and dense apoptotic nuclei (arrow), (PAS+H×1200).



g. A photomicrograph of section obtained from rats administered with imatinib of 200 mg/kg shows detachment of rounded non nucleated sertoli cells from the basement membrane. Degeneration of seminiferous epithelium, intraepithelial oedema, and disruption of normal testicular cytoarchitecture, (H&E×250). h. A photomicrograph of section obtained from rats administered with imatinib of 200 mg/kg shows detachment of rounded non nucleated sertoli cells from the basement membrane. Degeneration of seminiferous tubules and disruption of normal testicular cytoarchitecture, (H&E×250). i. A photomicrograph of section obtained from rats administered with imatinib of 200 mg/kg shows severe sloughing and degeneration of seminiferous tubules and disruption of normal testicular cytoarchitecture, (H&E×250). j. A photomicrograph of section obtained from rats administered with imatinib of 200mg/Kg shows severe sloughing and degeneration of seminiferous tubules, disruption of normal testicular cytoarchitecture, loss and shedding of immature germ cells within the lumen and seminiferous tubules with few germ cell layers, interstitial oedema is also present, (H&E×250). k. A photomicrograph of section obtained from rats treated with low dose of imatinib euthanized after the recovery period shows better organization of seminiferous epithelium, (H&E×600). l. A photomicrograph of section obtained from rats administered with imatinib of 200 mg/kg shows cells with eosinophilic cytoplasm and dense apoptotic nuclei (arrow), (PAS+H×1200).



sections were then dried and mounted onto the clean glass slides and labeled.<sup>25</sup> On the other hand, sections were counterstained with periodic acid-Schiff and Harris-hematoxylin (PAS-H) for the assessment of germ cell apoptosis.<sup>26</sup>

**Qualitative analysis:** Testes from the control and treated animals are analyzed for any disorganization of cytoarchitecture of seminiferous tubules, the presence of vacuoles, gaps and abnormal cells in the seminiferous epithelium and sloughing, degeneration of seminiferous epithelium and interstitial spaces.<sup>27</sup> In addition, Johnsen's scores were used to analyze the effect of drug on spermatogenesis as the scores range from 1-10,<sup>28</sup> with tubules having complete inactivity scored as 1 and those with maximum activity (at least five or more spermatozoa in the lumen) scored as 10.

**Photography:** All sections were visualized in Ernst Leitz Wetzlar microscope (Germany). The photomicrograph will be taken in Leica microscope with camera attached using planapochromatic objectives. The magnifications of photomicrograph will be indicated with the legends for the photograph using digital camera (Optika, Italy, HD, 1080, resolution 8.0 Mega pixels).

## RESULTS

In this study, the histopathological assessment of the testes was performed blindly for all groups. The light microscopic examination of the testicular sections obtained from the control group showed a normal organized appearance of the seminiferous epithelium in rats euthanized immediately after the end of treatment (Figure 2a) and after the recovery period with intact cytoarchitecture of the testes.

Histological analysis of seminiferous tubules in imatinib-treated rats is shown in Figures 2b-2l. The most striking features are disorganization of the seminiferous tubules, interstitial oedema, sloughing of the epithelium, and detachment of sertoli cells toward the lumen.

This study revealed that there are different alterations in the testicular histology in the imatinib-treated rats, however these changes were focal, scattered and showed interindividual variability.

In addition, this study showed that the testicular injuries were more pronounced in imatinib-treated with high dose group compared to that of imatinib-treated with low dose group, (Figures 2g-2l).

As shown in the Figure 2k sections obtained from the rats that euthanized after the recovery period demonstrated a better organization of the seminiferous tubules in both low or high dose groups.

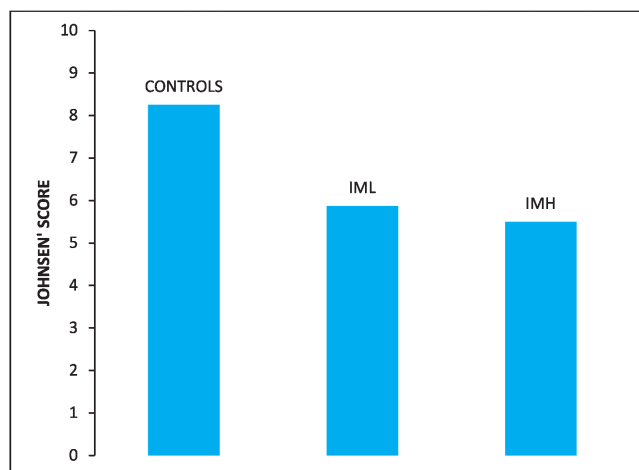


Figure 3. Shows the Johnsen's score in the control group, low dose group (IML), high dose group (IMH).

Histological assessment demonstrated that both imatinib-treated rats (low dose-IML, or high dose-IMH) presented decreased Johnsen's scores in relation to control animals, indicating that imatinib induced toxic effects in testis (Figure 3), however, animals euthanized after the recovery period showed better Johnsen's scores. Figure 2 shows the histological analysis of the seminiferous tubules in the different groups.

## DISCUSSION

The susceptibility of chemicals, drugs and or compound to impair reproductive processes in laboratory animals and human is of great concern to toxicologists and the public.<sup>29</sup> Improved long-term prognosis for childhood cancer has resulted in a situation where the majority of patients survive who may have long-term side effects as a result of such treatments, such as infertility, as the chemotherapy increases the genetic

defects in germ cells, depending on the agent used, dose, and the stage of gametes maturation.<sup>28,29</sup> Light microscopic examination of section obtained from imatinib treated rats revealed that the histopathological alterations caused by imatinib indicated that the drug is a gonadotoxic agent. The major changes observed were sloughing of seminiferous epithelial cells, disturbance of cytoarchitecture of seminiferous tubules, detachment of sertoli cells from the basement membrane, and presence of interstitial oedema. However, these changes were more evident in the high dose group and they are reversible to some extent. These findings are in accordance with that of Prasad et al in 2010, and Reddy et al in 2012 who reported that imatinib affects the quality of spermatogenesis and exhibits a time and dose dependant relation.<sup>28,31</sup> They suggested that the thinning of the seminiferous epithelium was due to sloughing and cell death of germ cells,<sup>22</sup> and they were attributed that to the reduction of intratesticular testosterone.<sup>32-34</sup> In addition, they reported that the Sertoli cell presumably communicates a signal to the attached and developing germ cells, which lack the androgen receptor, resulting either in the loss or restoration of germ cells.<sup>35</sup> Moreover, round spermatids undergo a loss of adhesion to the Sertoli cell, slough into the lumen of the seminiferous tubules.<sup>36,37</sup> It has been suggested that the cell death which induced by imatinib is mitochondrial pathway related.<sup>38,39</sup>

On the other hand, chemicals, which affect the microtubules in Sertoli cells, induced epithelial sloughing.<sup>40</sup> Further, the destruction of vimentin filaments, which are required as an anchoring device for the germ cells, also results in exfoliation of the germinal epithelium.<sup>41,42</sup>

This study revealed that the testicular alterations were focal, scattered and more frequent after the end of treatment (post-pubertal rats) but were not fully recovered in adulthood, these findings are similar to that of other studies which revealed that the loss of germ cells and consequent seminiferous tubular atrophy are structural features commonly observed after cancer therapy.<sup>42-46</sup>

Sertoli cell vacuolization and shedding of germ

cells within the lumen observed in testicular sections from cisplatin-treated rats as well as the persistence of some testicular injuries suggest that chemotherapeutic treatment may have affected this somatic cell.<sup>47,48</sup> The testicular interstitial compartment was comparable between experimental groups, these findings were also consistent with that of other studies,<sup>45,49</sup> although morphological alterations in the Leydig cell have not been observed under light microscope.

On the other hand, this study revealed that Johnsen's scores were decreased in imatinib administered group in comparison to control, these findings were in accordance with that of Cerebasi et al who used Johnsen's scores for evaluation of testicular dysfunction.<sup>28</sup>

Sections obtained from imatinib administered rats showed presence of cells with dense nuclei and eosinophilic cytoplasm using PAS-H stain. In the testis, apoptosis occurs spontaneously to maintain homeostasis by eliminating damaged germ cells from the seminiferous epithelium<sup>50</sup> or can also be induced by various stimuli such as DNA damage, heat shock, growth factor deprivation and activation of apoptotic genes and caspase cascade,<sup>51</sup> these findings in accordance with that of other studies which reported that prepubertal testes are more sensitive to chemotherapeutic drugs than adult testes.<sup>52-55</sup>

The cytotoxicity of imatinib may be attributed to the enhanced increased reactive oxygen species (ROS) production and depolarization of the inner mitochondrial membrane induced by Imatinib,<sup>17,56,57</sup> however, the probable inhibition of PGDFR tyrosine kinase by imatinib also cannot be ignored.

Histopathology of the testis has been shown to be the most sensitive method for the detection of effects on spermatogenesis.<sup>58-61</sup>

## CONCLUSIONS

In conclusion, all patients with reproductive potential requiring anti-cancer treatment should be fully informed prior to treatment about the possible gonadal toxic consequences of any given treatment approach, and this

discussion should be documented. These discussions should take place in private, should involve appropriate family or other individuals, and whenever possible should be conducted by experienced, preferably trained, staff. Spermatogenesis is highly sensitive to the effects of chemotherapy and irradiation and male patients should, where relevant, routinely be offered sperm banking before treatment starts. Where sperm are absent from the ejaculate, testicular sperm extraction can sometimes be successful.

## ACKNOWLEDGMENT

The authors would like to thank the staff of Ibn-Sena Teaching Hospital for their help in facilitating this work. Our thanks are to the staff of Animal house in Mosul medical college for their help to accomplish this work. Thanks are due to assistant professor Dr. Banan Al-bagoo, assistant professor, Dr. Mohammad Shindala, department of pharmacology, Veterinary College, University of Mosul Professor Mosul University for their great help. We are so grateful to Miss Lumyaa Zaghlool, Department of Anatomy, College of Medicine, for her excellent comments.

## REFERENCES

1. Ciftci O, Ozdemir I, Vardi N, et al. Novel platinum-N-heterocyclic carbene complex is more cardiotoxic than cis-platin in rats. *Human Experiment Toxicol* 2011;30(9):1342-9.
2. Ateşşahin A, Sahna E, Türk G, et al. Chemoprotective effect of melatonin against cisplatin-induced testicular toxicity in rats. *J Pineal Res* 2006;41(1):21-7.
3. Kose E, Sapmaz HI, Sarihan E, et al. Beneficial effects of montelukast against methotrexate-induced liver toxicity: A biochemical and histological study. *Scien World J* 2012:987508.
4. Magelssen H, Brydøy M, D Fosså S. The effects of cancer and cancer treatments on male reproductive function. *Nat Clin Pract Urol* 2006;3(6):312-22.
5. Prasad AM, Ramnarayan K, Nalini K, et al. Effect of imatinib on the biochemical parameters of the reproductive function in male Swiss albino mice. *Indian J Pharmacol* 2011;43(4):389-92.
6. Nurmio M, Kallio J, Toppari J, et al. Adult reproductive functions after early postnatal inhibition by imatinib of the two receptor tyrosine kinases, c-kit and PDGFR, in the rat testis. *Reprod Toxicol* 2008;25(4):442-6.
7. Nakajima M, Toga W. Tyrosine kinase inhibitor as a therapeutic drug for chronic myelogenous leukemia and gastrointestinal tumor. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 2003;122:482-90.
8. Teoh M, Narayanan P, Moo KS, et al. HPLC determination of imatinib in plasma and tissues after multiple oral dose administration to mice. *Pak J Pharm Sci* 2010;23(1):35-41.
9. Russell LD, Russell JA, MacGregor GR, et al. Linkage of manchette microtubules to the nuclear envelope and observations of the role of the manchette in nuclear shaping during spermeiogenesis in rodents. *Am J Anat* 1991;192:97-120.
10. Olshan AF, Mattison DR. Male mediated developmental toxicity. New York: Plenum Press;1994. p. 406.
11. Golub MS, Collman GW, Foster PM, et al. Public health implications of altered puberty timing. *Pediatrics* 2008;121:S218-30.
12. Zanato VF, Martins MP, Anselmo-Franci JA, et al. Sexual development of male Wistar rats. *Braz J Med Biol Res* 1994;27:1273-80.
13. Hensley ML, Ford JM. Imatinib treatment: specific issues related to safety, fertility, and pregnancy. *Semin Hematol* 2003;40:21-5.
14. Johnson L, Welsh THJ, Wilker CE. Anatomy and physiology of the male reproductive system and potential targets of toxicants. In: Boekleheide K, Chapin RE, Hoyer PB, et al, editors. *Comprehensive toxicology*. 1st ed. Vol. 10. Pergamon: New York; 1997. p. 5-61.
15. Herman EH, Knapton A, Rosen E, et al. A multifaceted evaluation of imatinib-induced cardiotoxicity in the rat. *Toxicol Pathol* 2011;39(7):1091-106.
16. Favareto APA, Fernandez CDB, Fossato da Silva DA, et al. Persistent impairment of testicular histology and sperm motility in adult rats treated with cisplatin at peripuberty. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2011;109:85-96.
17. Ilbey YO, Ozbek E, Cekmen M, et al. Protective effect of curcumin in cisplatin-induced oxidative injury in rat testis: mitogen-activated protein kinase and nuclear factor-kappa B signaling pathways. *Hum Reprod* 2009;24(7):1717-25.

18. Urban JAD'Souza. Toxic effects of 5-fluorouracil on sperm count in wistar rats. *Malaysian J Med Sciences* 2003;10(1):43-5.
19. Mohan M, Bhandare S. Protective effect of solanum torvum against testicular toxicity in male wistar rats. *Int J Pharm Pharmaceut Sci* 2012;4(3):188-92.
20. Kerkela R, Grazette L, Yacobi R, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nature Medicine* 2006;12(8):908-16.
21. Bachmann K, Pardoe D, White D. Scaling basic toxicokinetic parameters from rat to man. *Environ Health Perspect* 1996;104:400-07.
22. Yaghmaei P, Parivar K, Gharibi A, et al. The biological effects of imatinib on male fertility of wistar rats. *Int J Fertil Steril* 2009;3(3):135-42.
23. Saad SY, Alkharfy KM, Arafah MM. Cardiotoxic effects of arsenic trioxide/imatinib mesilate combination in rats. *JPP* 2006;58:1-7.
24. Afify M, Abd Elmaksoud MD, Mosa T, et al. Differential effects of amitriptyline treatment on testicular and liver functions in adult male rats. *New York Science J* 2010;3(3).
25. Nassar I, Pasupati Th, Judson JP, et al. Histopathological study of the hepatic and renal toxicity associated with the co-administration of imatinib and acetaminophen in a preclinical mouse model. *Malaysian J Pathol* 2010;32(1):1-11.
26. Codelia VA, Cisterna M, Alvarez AR, et al. p73 participates in male germ cells apoptosis induced by etoposide. *Molecular Human Reproduction* 2010;16(10):734-42.
27. Prasad AM, Ramnarayan K, Bairy KL. Effect of imatinib on histological parameters in albino mice. *J Pharmaceut Sci Rev Res* 2010;4(2):117-22.
28. Ceribasi AO, Turk G, Şenmez M, et al. Toxic effect of cyclophosphamide on sperm morphology, testicular histology and blood oxidant-antioxidant balance, and protective roles of lycopene and ellagic Acid. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2010;107:730-6.
29. Hosseini A, Pakdel FGH, Ahmadi A, et al. Beneficial effects of American ginseng on epididymal sperm analysis in cyclophosphamide treated rats. *Cell J* 2012;14(2):116-21.
30. Howell SJ, Shalet SM. Testicular function following chemotherapy. *Human Reprod J* 2001;7(4):363-9.
31. Reddy VB, Sasikala P, Kartik A. Study on the effect of imatinib with special reference to alteration in histopathological parameters in male swiss albino mice. *Int J Adv Sci Tech Res* 2012;6(2):212-24.
32. Kumar V, Chakraborty A, Mool Raj Kural, et al. Alteration of testicular steroidogenesis and histopathology of reproductive system in male rats treated with triclosan. *Reprod Toxicol* 2009;27:177-85.
33. Henriksen K, Hakovirta H, Parvinen M. Testosterone inhibits and induces apoptosis in rat seminiferous tubules in a stage-specific manner; in situ quantification in squash preparations after administration of ethane dimethane sulfonate. *Endocrinology* 1995;136:3285-91.
34. Sinha Hikim AP, Rajavashisth TB, Sinha HI, et al. Significance of apoptosis in the temporal and stage specific loss of germ cells in the adult rat after gonadotropin deprivation. *Biol Reprod* 1997;57:1193-201.
35. Show MD, Folmer JS, Anway MD, et al. Testicular expression and distribution of the rat Bcl2 modifying factor in response to reduced intratesticular testosterone. *Biol Reprod* 2004;70:1153-61.
36. Kim JM, Ghosh SR, Weil AC, et al. Caspase-3 and caspase-activated deoxyribonuclease are associated with testicular germ cell apoptosis resulting from reduced intratesticular testosterone. *Endocrinology* 2001;142:3809-16.
37. O'Donnell L, Stanton PG, Bartles JR, et al. Sertoli cell ectoplasmic specializations in the seminiferous epithelium of the testosterone-suppressed adult rat. *Biol Reprod* 2000;63:99-108.
38. Zhao H, Xu S, Wang Z, et al. Repetitive exposures to low-dose X-rays attenuate testicular apoptotic cell death in streptozotocin-induced diabetes rats. *Toxicol Lett* 2010;192:356-64.
39. Nakai M, Hess RA, Moore BJ, et al. Acute and long-term effects of a single dose of the fungicide carbendazim (methyl 2-benzimidazole carbamate) on the male reproductive system in the rat. *J Androl* 1992;13:507-18.
40. Nakai M, Hess RA. Morphological changes in the rat Sertoli cell induced by the microtubule poison carbendazim. *Tissue Cell* 1994;26:917-27.
41. Amlani S, Vogl AW. Changes in the distribution of microtubules and intermediate filaments in mammalian Sertoli cells during spermatogenesis. *Anat Rec* 1988;220:143-60.
42. Sawhney P, Giammona CJ, Meistrich ML, et al. Cisplatin-



- induced long-term failure of spermatogenesis in adult C57/Bl/6J mice. *J Androl* 2005;26(1):136-45.
43. Bieber AM, Marcon L, Hales BF, et al. Effects of chemotherapeutic agents for testicular cancer on the male rat reproductive system, spermatozoa, and fertility. *J Androl* 2006;27:189-200.
44. Marcon L, Hales BF, Robaire B. Reversibility of the effects of subchronic exposure to the cancer chemotherapeutics, bleomycin, etoposide and cisplatin, on spermatogenesis, fertility, and progeny outcome in the male rat. *J Androl* 2008;29:408-17.
45. Lirdi LC, Stumpp T, Sasso-Cerri E, et al. Amifostine protective effect on cisplatin-treated rat testis. *Anat Rec* 2008;291:797-808.
46. Boekelheide K. Mechanisms of toxic damage to spermatogenesis. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005;34:6-8.
47. Fiorini C, Tilloy-Ellul A, Chevalier S, et al. Sertoli cell junctional proteins as early targets for different classes of reproductive toxicants. *Reprod Toxicol* 2004;18:413-21.
48. Pogach LM, Lee Y, Gould S, et al. Characterization of cis-platinum induced Sertoli cell dysfunction in rodents. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989;98:350-61.
49. Silici S, Ekmekcioglu O, Eraslan G, et al. Antioxidative effect of royal jelly in cisplatin-induced testes damage. *Urology* 2009;74:545-51.
50. Lee J, Richburg JH, Shipp EB, et al. The Fas system, a regulator of testicular germ cell apoptosis, is differentially up-regulated in Sertoli cell versus germ cell injury of the testis. *Endocrinology* 1999;140:852-8.
51. Kim R, Tanabe K, Uchida Y, et al. Current status of the molecular mechanisms of anticancer drug-induced apoptosis. The contribution of molecular-level analysis to cancer chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002;50:343-52.
52. Brilhante O, Okada FK, Sasso-Cerri E, et al. Late morphofunctional alterations of the Sertoli cell caused by doxorubicin administered to prepubertal rats. *Reprod Biol Endocrinol* 2012;10:79.
53. Vendramini V, Sasso-Cerri E, Miraglia SM. Amifostine reduces the seminiferous epithelium damage in doxorubicin-treated prepubertal rats without improving the fertility status. *Reprod Biol Endocrinol* 2010;8:3.
54. Stumpp T, Sasso-Cerri E, Freymüller E, et al. Apoptosis and testicular alterations in albino rats treated with etoposide during the prepubertal phase. *Anat Rec A* 2004;279(1):611-22.
55. Okada FK, Stumpp T, Miraglia SM. Carnitine reduces testicular damage in rats treated with etoposide in the prepubertal phase. *Cell Tissue Res* 2009;337:269-80.
56. Hägerkvist R, Sandler S, Mokhtari D, et al. Amelioration of diabetes by imatinib mesylate (Gleevec): Role of beta-cell NF-kappaB activation and anti-apoptotic preconditioning. *FASEB J* 2007;21:618-28.
57. Jagetia GC, Aruna R, Nayak BS. Alteration in the radiation induced LD release in HeLa cells by acyclovir. *Clin Chem Acta* 2000;294:129-38.
58. Buonaguidi A, Grasso M, Lania C, et al. Experience with the determination of LDH-X in seminal plasma as diagnostic and prognostic factor in varicocele. *Arch Esp Urol* 1993;46:35-9.
59. Yu G, Guo Q, Xie L, et al. Effects of subchronic exposure to carbendazim on spermatogenesis and fertility in male rats. *Toxicol Ind Health* 2009;25(1):41-47.
60. Turk G, Ates-s-ahin A, Sonmez M, et al. Improvement of cisplatin-induced injuries to sperm quality, the oxidant-antioxidant system, and the histologic structure of the rat testis by ellagic acid. *Fertil Steril* 2008;89(5):1474-81.
61. Khalaj M, Abbasi AR, Nishimura R, et al. Leydig cell hyperplasia in an ENU-induced mutant mouse with germ cell depletion. *J Reprod Dev* 2008;54:225-8.



## COMPARISON OF EFFECTIVENESS OF LIQUID NITROGEN AND PODOPHYLLIN IN TREATMENT OF GENITAL WARTS IN MALES

### مقارنة فعالية الآزوت السائل والبودوفيللين في علاج الثآليل التناسلية عند الذكور

Anas M. AlAsmar, MD

د. أنس محمد الأسمر

#### ABSTRACT

**Objective:** Clinical assessment of effectiveness of liquid nitrogen and podophyllin in treatment of genital warts, and comparison of the two treatments in clearance and recurrence rates.

**Methods:** Forty male patients (19 to 53 years old) were allocated to receive treatment for genital warts; they were randomly divided into two groups; liquid nitrogen group and podophyllin group. Therapy was continued for 6 weeks. After that the patients were assessed for clearance of lesions, and then monitored for recurrence for three months after clearance of lesions.

**Results:** In the first group (liquid nitrogen) lesions cleared in 75% of patients, and there was a recurrence in 33% of the cured patients during first 3 months. While in the second group (podophyllotoxin), lesions cleared in 30% of patients, and recurrence occurred in 43% of those patients. There was a statistical significant difference ( $p=0.05$ ) between clearance rates in the two groups, whereas the difference wasn't statistically significant between recurrence rates.

**Conclusions:** Cryotherapy (liquid nitrogen) showed more efficacy than podophyllin 20% in treatment of genital warts in males, with no difference in clearance rates.

#### ملخص البحث

متابعة المرضى حتى 3 أشهر بعد الشفاء لتحري حدوث نكس.

**النتائج:** حدث الشفاء لدى مرضى المجموعة الأولى (مجموعة الآزوت السائل) بنسبة 75%، كما حدث نكس عند 33% من المرضى الشافين. أما عند مرضى المجموعة الثانية (مجموعة البودوفيللين) فقد حدث الشفاء بنسبة 30%، كما نكست الآفات عند 43% من المرضى الذين شفوا من المرض. تعكس هذه النتائج أفضلية الآزوت السائل على البودوفيللين من حيث إحداث الشفاء وبفارق هام إحصائياً ( $p=0.05$ )، دون وجود فارق إحصائي هام فيما بينهما من حيث معدلات حدوث نكس.

**الاستنتاجات:** يعتبر علاج الثآليل التناسلية عند الذكور بالآزوت السائل أكثر فاعلية من العلاج بالبودوفيللين 20%، دون فارق في حدوث النكس بين العلاجين.

**هدف البحث:** تقييم فعالية كل من الآزوت السائل والبودوفيللين في علاج الثآليل التناسلية عند الذكور، والمقارنة بين نتائج هذين العلاجين من حيث نسب الشفاء وحدوث النكس.

**طرق البحث:** تضمنت الدراسة 40 مريضاً ذكراً مصابين بالثآليل التناسلية تراوحت أعمارهم بين 19 و 53 سنة، قُسم المرضى عشوائياً إلى مجموعتين علاجيتين، عولج مرضى المجموعة الأولى بالتبريد بالآزوت السائل، بينما عولج مرضى المجموعة الثانية بالبودوفيللين 20%، طبق العلاج لمدة ستة أسابيع. تم تقييم المرضى بعد انتهاء العلاج، حيث تم تحديد حدوث أو عدم حدوث شفاء (اختفاء كافة الثآليل)، كما تمت

\*Anas M. AlAsmar, MD, Higher Education in Dermatology and Venereology, Arab Board Certificate in Dermatology, Damascus, Syria.

E-mail: annooss83@hotmail.com

## المقدمة

يعتبر العلاج بالآزوت السائل أحد أشكال المعالجة بالبرد cryotherapy والتي تتضمن أيضاً الثلج الفحامي، والجليد الملحي، وغيرها، تبلغ درجة حرارة الآزوت السائل -196° درجة مئوية، وهو سهل الاستخدام ورخيص.<sup>8</sup>

يؤدي تطبيق الآزوت السائل (والمعالجات بالتبريد عموماً) إلى إحداث الموت الخلوي cellular death بأربع طرق:

- 1- تشكل بلورات جليد في الخلية وتخريبها للبنى الخلوية.
- 2- تشكل اختلافات بالحلولية بين البنى الخلوية.
- 3- أذية الأوعية الدموية وأذية إقفارية Ischemic damage.
- 4- تحرر مستضدات من داخل الخلية مما يؤدي لتحريض حدثية مناعية.

تحدث الأذية الخلوية العظمى عند التبريد السريع والتدفئة البطيئة، كما أن تأثير العلاج يتعاضد عند تطبيق دورات تبريد متتالية، لأن النسيج المبرد للتو يكون أفضل نقلاً للبرودة.<sup>8</sup>

## طرق البحث

أجري هذه البحث على مرضى الثآليل التناسلية الذكور المراجعين لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية بدمشق في الفترة بين كانون الثاني 2011 وحزيران 2012. استُبعد المرضى الأطفال والمسنون من الدراسة وكذلك المرضى الذين تلقوا علاجاً خلال الشهور الست الأخيرة، والمرضى الذين من المحتمل أن يكون لديهم تحول خبيث malignant transformation للثآليل، وتم توزيع المرضى الذين وافقوا على العلاج إلى مجموعتين بصورة عشوائية.

بلغ عدد المرضى الذين أكملوا هذه الدراسة 40 مريضاً توزعوا على المجموعتين بواقع 20 مريضاً لكل مجموعة. قُيم المرضى سريرياً قبل بدء المعالجة وبعدها.

اعتبر الشفاء هو الخلو الكامل من الثآليل بنهاية الفترة العلاجية. استمرت المعالجة لمدة ستة أسابيع، تابعا المرضى خلالها أسبوعياً. كما تمت متابعة الذين حدث لديهم الشفاء لمدة ثلاثة أشهر بعد زوال آخر آفة.

درسنا في هذا البحث متغيراً واحداً فقط متعلقاً بفعالية العلاج وهو حدوث شفاء أو عدم حدوثه في نهاية الفترة العلاجية دون تفصيل نسب التحسن، وكذلك متغيراً واحداً متعلقاً بالنكس وهو حدوث نكس أو عدم حدوثه خلال الأشهر الثلاثة التالية للشفاء.

قد تكون الثآليل التناسلية Genital warts أشيع الأمراض المنقولة عن طريق الجنس (STDs)، لذلك فهي تعد مشكلة صحية هامة خاصة بسبب احتمالية التحول الخبيث malignant transformation.<sup>1</sup> تظهر الثآليل التناسلية عند 1% من المصابين بفيروس الورم الحليمي الإنساني HPV.<sup>2</sup> أهم أنماط الفيروسات الحليمية المسببة للثآليل التناسلية هي الأنماط 6، 11، 16، 18، بالإضافة إلى الأنماط 31، 35، 39، 40، 45، 66، 74 وغيرها.

تعتبر الثآليل من الناحية المبدئية آفات سليمة، لكن نسبة قليلة منها تؤدي إلى ثن Dysplasia أو تكون ورم Neoplasia. من الأنماط عالية الخطورة للخبائث HPV16 و HPV18، وهذان النمطان يسببان ثآليل تناسلية قد تأخذ شكل الداء الحطاطي الكشمي Bowenoid Papulosis.<sup>3</sup> يصاب ما يقارب ثلثي الشركاء الجنسيين لمرضى الثآليل التناسلية بالمرض.<sup>4</sup>

**التظاهرات السريرية:** يكون الثؤلول التناسلي عادةً بشكل حطاطات papules طرية زهرية اللون، وقد يكون معنقاً أو خيطياً، وتكون الآفات عادةً متعددة خاصة على السطوح الرطبة، ويزداد نموها خلال الحمل، أو عند وجود إتنانات مرافقة أخرى.<sup>5</sup> أشيع أماكن الإصابة هي مناطق الاحتكاك الأعظمي عند الاتصال الجنسي، كالكلفة ومحيط الحشفة عند الذكور، والملتقى الخلفي posterior fourchette عند الإناث. يوجد هذا التوصيف التقليدي (الكلاسيكي) عند حوالي ثلثي المرضى.<sup>4</sup> وعند بقية المرضى قد تكون الآفات مسطحة (لكنها تبقى أسمك من الثآليل المسطحة الاعتيادية) وكثيراً ما تكون عندها مصطبغة تماثل التقرانات المثية. إن وجود كتل كبيرة، أو تطور جساوة induration أو ألم أو ظهور أي أعراض جديدة يجب أن يثير الشك بوجود تحول خبيث (متضمناً ورم بوشكة لوفنشتاين Bushke-Lowenstein)، وذلك يتطلب الاستئصال أو الخزعة، وكذلك تقييم الحالة المناعية.

توجد طرق متعددة لعلاج الثآليل التناسلية، البودوفيللين podophyllin وهو خلاصة مادة سامة مستخرجة من نبات May apple، ويعتبر البودوفيلوتوكسين podophyllotoxin المادة الفعالة الأساسية في البودوفيللين.<sup>6</sup> يعمل هذا الدواء كمضاد لانقسام الخلايا الظهارية حيث يرتبط بالتوبيولين tubulin بشكل عكوس مما يؤدي لإيقاف الانقسام الخلوي في الطور التالي metaphase.<sup>6</sup> يستخدم البودوفيللين بشكل محلول نسبته 10-25% في سواغ من البنزوين أو الكحول المطلق، ويطبق بإشراف طبيب على أماكن الثآليل بعد حماية الجلد المحيط بالآفة ويترك ليحفظ ثم يغسل جيداً بعد أربع ساعات، ويعاد التطبيق أسبوعياً لمدة قد تصل إلى ستة أسابيع.<sup>7</sup>

طريقة الانتقال المفترضة: وُضع المرضى في جو مناسب عند السؤال عن الطريقة المفترضة لاكتساب العدوى، لكن لا يخفى أن إجابات المرضى ذات طابع شخصي وليست موضوعية. أقر 3 مرضى (بنسبة 7.5%) بوجود علاقة مثلية قبل ظهور الاندفاعات، وأرجعوا ذلك إلى ممارسة "بالإكراه" في السجن أو في معسكر. وقال 12 مريضاً (بنسبة 30% من المرضى) بوجود سوابق لعلاقة جنسية مقابل منفعة مادية (بائعات الهوى)، بينما أرجع أربعة مرضى سبب الإصابة إلى اكتسابها من الزوجة، وأنكر عشرة مرضى وجود أي علاقة جنسية غير شرعية مع عدم إرجاع السبب إلى الزوج أو الزوجة، يتوضح ذلك بالجدول رقم 3.

علاقة غير شرعية*	مومسات	مثلية جنسية	زوج / زوجة	إنكار**
11	12	3	4	10
27.5%	30%	7.5%	10%	25%

\*علاقة غير شرعية: إقرار المريض بإقامة علاقة خارج إطار الزواج مع صديق/صديقة من دون مقابل مادي. \*\*الإنكار: إنكار المريض وجود أي اتصال جنسي مشبوه مع غير الزوج/الزوجة.

### الجدول 3. طريقة الانتقال المفترضة.

نسب الشفاء في المجموعتين: بلغ عدد المرضى في المجموعة الأولى (الآزوت السائل) الذين أظهروا شفاء لجميع الآفات بنهاية المعالجة 15 مريضاً من أصل 20 بنسبة 75%. بينما شفي من المجموعة الثانية (البودوفيلين) 7 مرضى من أصل 20 بنسبة 35%.

وبتطبيق اختبار كاي مربع  $\chi^2$  test على جدول النتائج 4 نجد قيمة كاي مربع للجدول  $3.841 < 6.4$  (درجة حرية Freedom degree)  $p = 0.05$  مما يعني وجود فارق إحصائي هام أي أن نسبة الشفاء بالآزوت السائل أعلى منها بالبودوفيلين.

المجموع	شفاء	عدم شفاء
الآزوت السائل	15	5
البودوفيلين	7	13
المجموع	22	18

### الجدول 4. مقارنة بين نتائج المعالجة بين الأزوت السائل والبودوفيلين.

معدل حدوث النكس: بالنسبة لمجموعة الأزوت السائل حدث نكس عند 5 مرضى من أصل 15 مريض شفي من التآليل (أي بنسبة 33% من المرضى الشافين)، وحدث نكس عند 3 مرضى في مجموعة البودوفيلين من أصل 7 مرضى شفا من المرض أي بنسبة 43%، الجدول 5.

رتبت النتائج في جداول وتم حساب الفروق باستخدام اختبار كاي مربع Chi-squared distribution بالنسبة للجدول التي تريد جميع قيم بياناتها عن 5، واختبار Fisher Exact عند نقصان إحدى القيم عن خمسة.

### المجموعة الأولى: مجموعة المعالجة بالبرد (الآزوت السائل): طبقت

جلسات المعالجة بفاصل أسبوعين عن طريق الإبراز Spray بشكل رئيس وأحياناً عن طريق المس بحامل ذو رأس قطني. تعلقت مدة بخ الأزوت بحجم الآفة (وسطياً 15 ثانية) مع حواف 1 ملم حول الثؤلول، وذلك لدورتين علاجيتين (two cycles).

### المجموعة الثانية: مجموعة البودوفيلين: طبقت جلسات المعالجة

من قبل الطبيب في المشفى باستخدام محلول البودوفيلين 20% في البنزوين benzoin على الآفات مع حماية الجلد السليم، ويقوم الممرض بغسلها بعد 3-4 ساعات. طبقت الجلسات أسبوعياً لمدة أربع أسابيع مع التمديد لأسبوعين في حال عدم الشفاء.

### النتائج

تراوحت أعمار المرضى بين 19-53 سنة وبلغ متوسط الأعمار 30.5 سنة. يوضح الجدول 1 توزع المرضى على الفئات العمرية.

الفئات العمرية	العدد	النسبة المئوية
19-29 سنة	22	55%
30-39 سنة	10	25%
40-49 سنة	7	17.5%
50-59 سنة	1	2.5%

### الجدول 1. توزع المرضى حسب الفئة العمرية.

الحالة الاجتماعية للمرضى: أخذت حالة المرضى الاجتماعية عند وضع التشخيص، بلغت نسبة المرضى المتزوجين 55% ونسبة المرضى العزاب 40%، وفق ما يوضحه الجدول 2.

متزوج	أعزب	أرمل/مطلق
22	16	2
55%	40%	5%

### الجدول 2. الحالة الاجتماعية للمرضى.

شفاء بالبودوفيللين 42%<sup>9</sup> كما كانت نسب الشفاء في دراسة Bashi SA 79% بالنسبة لمجموعة الآزوت السائل، و 51% بالنسبة لمجموعة البودوفيللين<sup>12</sup>.

تمت متابعة المرضى لتبين حدوث نكس خلال الأشهر الثلاث الأولى من الشفاء، ووجدنا أن 33% من الذين شفوا بالآزوت السائل، و 43% من الذين شفوا باستخدام البودوفيللين حدث لديهم نكس، ولم يكن هناك فارق إحصائي بين المجموعتين، قد يعود ذلك لصغر حجم العينة المأخوذة، الأمر الذي يجعل الاختبارات الإحصائية أقل دقة في تحديد الفروق.

حدث النكس عند 46% من المعالجين بالآزوت السائل في دراسة Pouran Layegh، وعند 26% من المعالجين بالبودوفيللين في الدراسة ذاتها<sup>11</sup> كما حدث نكس عند 38% من المرضى المشفيين بالبودوفيللين في دراسة Lassus<sup>13</sup>، وهي نسب قريبة من دراستنا.

### الاستنتاجات

يعتبر الكي بالآزوت السائل أفضل من العلاج بالبودوفيللين في علاج التآليل التناسلية عند المرضى الذكور من حيث شفاء الآفات بنهاية الفترة العلاجية، دون وجود فارق مهم في نسب النكس بين العلاجين.

### المراجع

1. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, et al. Prevalence of human papiloma virus in cervical cancer a world wide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) study group. J Nat Cancer Inst 1995; 87:796-802.
2. Koutsky LA, Galloway DA, Holmes KK. Epidemiology of genital human papiloma virus infection. Epidemiol Rev 1983;10:122-63.
3. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papilloma viruses. Virology 2004;324:17-27.
4. Oriel JD. Natural history of genital warts. Br J Vener Dis 1971;47:1-13.
5. Kinghorn GR. Genital warts: incidence of associated genital infections. Br J Dermatol 1978;99:405-9.
6. Tying S, Edwards C, Cherry LK. Safety and efficacy of 0.5% podofilox gel in the treatment of anogenital warts. Arch Dermatol 1998;134:33-8.
7. Simmons PD. Podophyllin 10% and 25% in the treatment of ano-genital warts. A comparative double-blind study.

النسبة المئوية	حالات النكس	حالات الشفاء	
33%	5	15	الأزوت السائل
43%	3	7	البودوفيللين

الجدول 5. نسبة حدوث النكس عند مرضى الدراسة.

وزعت النتيجة بجدول ثنائي وطبق اختبار Fisher Exact بدرجة حرية=1،  $p=0.05$  فكانت قيمة  $p$  المحسوبة 0.51 وهي أكبر من 0.05، أي أنه ليس هناك فرق إحصائي مهم بين المجموعتين من حيث معدلات حدوث النكس خلال الأشهر الثلاثة الأولى بعد الشفاء.

### المناقشة

كان العمر الوسطي للمرضى في دراستنا 30.5 سنة وهو عمر متأخر مقارنة بمتوسط أعمار المرضى في دراساتٍ مماثلة، حيث كان في دراسة 26 Stone KM سنة ونصف، قد يكون لهذا علاقة بتأخر سن بدء النشاط الجنسي في مجتمعنا<sup>9</sup> بلغت نسبة المرضى المتزوجين في هذه الدراسة 55% ونسبة المرضى العزاب 40%، ونسبة المرضى الأرمال أو المطلقين 5%.

يميل بعض المرضى إلى إنكار وجود أي علاقة جنسية غير شرعية مسببة للمرض وقد يعود ذلك للحرج والحساسية الاجتماعية التي يسببها هذا الموضوع، وقد يكون السبب وجود حالات انتقال غير جنسي للتآليل<sup>10</sup>.

ذكر 7.5% من المرضى وجود علاقة مثلية قبل ظهور التآليل، لكن الحرج الشديد الذي يرافق التحدث عن وجود علاقة شاذة (مثلية) يجعل هذه النسبة رقماً ذاتياً وغير موضوعية تماماً، وكذلك الأمر بالنسبة للتحدث عن ممارسة الجنس مع بائعات هوى.

أجريت الدراسة على 40 مريضاً ذكراً مصاباً بالتآليل التناسلية وهو عدد مقارب لعدد المرضى في دراسة Pouran Layegh حيث بلغ العدد فيها 59 مريضاً من الجنسين<sup>11</sup>، بينما كان عدد مرضى دراسة Sami Bashi 350 مريضاً من الجنسين<sup>12</sup>.

بعد انتهاء العلاج كان 75% من المرضى المعالجين بالآزوت السائل خاليين من الآفات، بينما شفي 35% من المرضى المعالجين بالبودوفيللين، مما يعني أفضلية للآزوت السائل من حيث إحداث الشفاء ( $p=0.05$ ).

أنت هذه النتائج قريبة نوعاً ما من نتائج الدراسات الأخرى، إذ أظهرت دراسة Stone KM نسبة شفاء بالآزوت السائل تعادل 79%، ونسبة

- Br J Vener Dis* 1981;57:208-9.
8. Dawber RPR. Cold kills! *Clin Exp Dermatol* 1988;13: 137-50.
  9. Stone KM. Treatment of external genital warts: a randomised clinical trial comparing podophyllin, cryotherapy, and electrodesiccation. *Genitourin Med* 1990 Feb;66(1):16-9.
  10. Staquet MJ, Viac J, Bustamante R, et al. Human papilloma virus type I purified from human genital warts. *Dermatologica* 1981;162:213-9.
  11. Layegh P. Cryotherapy versus podophyllin in the treatment of genital wart. *Qaem Hospital, Mashad University of Medical sciences. Iran J Obstet Gynecol Infert* 2008;10(2);133-8.
  12. Bashi SA. Cryotherapy versus podophyllin in the treatment of genital wart. *Int J Dermatol* 1985 Oct; 24(8):535-6.
  13. Lassus A. Comparison of podophyllotoxin and podophyllin in treatment of genital warts. *Lancet* 1987 Aug 29;2:512-3.



## SEPSIS IN COMMON SERIOUS HEPATO-BILIARY DISORDERS: A REVIEW ARTICLE

### إنتان الدم في الاضطرابات الكبدية الصفراوية الشائعة الخطرة: مراجعة طبية

Ahmed S. Alsheikhly, FRCSI, CABS, MISS-CIS; Wedad S. Alani, Msc, Mphil

د. أحمد الشخيلي، د. وداد العاني

#### ملخص البحث

ما يزال تقييم وظيفة الجملة الكبدية الصفراوية عند مرضى الحالات الحرجة يمثل تحدياً صعباً للأطباء، حيث أن الاختبارات الثابتة أو الديناميكية لا يمكن اعتبارها معياراً مثالياً معتمداً في التقييم، وهو ما يساهم بالنتيجة في تجاهل تواتر وأهمية الخلل الطارئ في وظيفة الجملة الكبدية الصفراوية في حالات إنتان الدم. ونتيجةً للارتباط الوثيق بين الخلل الوظيفي في الجملة الكبدية الصفراوية وارتفاع معدلات المراضة والوفيات عند مرضى إنتان الدم، فإن القدرة على وضع تقييم دقيق لهذه الوظيفة يعتبر من الأمور الهامة سريرياً. يلعب الكبد خلال الإنتان دوراً رئيسياً في الفيزيولوجيا المرضية لهذا الاضطراب، حيث يتدخل في استجابة المضيف للإنتان، ويشارك في إزالة العوامل الإنتانية ومنتجاتها. أيضاً يمكن لإنتان الدم أن يسبب أذية كبدية صفراوية من خلال التغيرات في الحرائك الدموية أو عبر الاعتداء المباشر أو غير المباشر على الخلايا الكبدية أو عبر الآليتين معاً. ولذلك، ومن المسلم به أن ضعف الكبد الناجم عن الإنتان يعتبر واحداً من المكونات التي تسهم في شدة المرض وإنهاك المريض، وبالتالي فإن سوء الوظيفة الكبدية الصفراوية المحرض بإنتان الدم يعتبر أحد المكونات التي تساهم في شدة الحالة. سيتم في هذه المراجعة مناقشة الوبائيات، أدوات التشخيص وبعض التأثيرات الملاحظة على النتائج العلاجية بالإضافة إلى المظاهر الفيزيولوجية المرضية بما في ذلك الأحداث الخلوية والصورة السريرية التي تؤدي إلى تطور سوء الوظيفة الكبدية الصفراوية في حالات إنتان الدم، وأخيراً استعراض الاعتبارات العلاجية المتعلقة بضعف المقاربات المنهجية الخاصة ذات الصلة.

#### ABSTRACT

Assessing hepatobiliary function among critically ill patients remains challenging, and neither static nor dynamic tests can be considered a gold standard. This issue could contribute to an underestimation of the frequency and importance of this system dysfunction during the course of sepsis. Because hepatic and biliary dysfunction is strongly associated with high morbidity and mortality in patients with sepsis, the ability to accurately assess these functions is of critical interest. During sepsis, the liver plays a key role in the pathophysiology of this disorder. It is implicated in

the host response, participating in the clearance of the infectious agents and their products. Sepsis also can causes hepatobiliary damage through hemodynamic alterations or through direct or indirect assault on the hepatocytes or through both. Accordingly, hepatobiliary dysfunction induced by sepsis is recognized as one of the components that contribute to the severity of the disease. In this review article, we discuss the epidemiology, diagnostic tools, and some impact on outcome as well as the pathophysiological aspects, including the cellular events and clinical picture leading to hepatobiliary dysfunction. Finally, therapeutic considerations with regard to the weakness of the pertinent specific approach are examined.

\*Ahmed S. Alsheikhly, FRCSI, CABS, MISS-CIS, Emergency department, Hamad Medical Corporation, Doha, Qatar. E-mail: ahmadmomz@yahoo.com

\*Wedad S. Alani, Msc, Mphil, UK-Cellular Immunology, Assistant Professor, Medical College, Al-Mustansiriyah University, Baghdad, Iraq.

## INTRODUCTION

Sepsis and septic shock remains a prickly issue in public health care because of their high mortality rate, which has been reported to be between 30% and 50%.<sup>1,2</sup> Sepsis can result in multiple organ dysfunction syndrome (MODS), whose severity accounts for a high morbidity and mortality rate. During sepsis, biliary system dysfunction is one of the MODS components and usually is associated with a poor prognosis but its precise incidence remains unclear. Whereas the liver plays a principle role in regulating a wide range of key metabolic, homeostatic, and host-defense activities, liver dysfunction is commonly viewed only as a consequence of shock and initial tissue hypoperfusion. In fact, the injured liver may be considered one of the main actors in the genesis and amplification of multiple organ failure. However, the lack of reliable diagnostic tools does not allow detection of early liver dysfunction.<sup>2</sup> This concise overview article aims to describe the role, epidemiology, pathophysiology and prognostic value of dysfunction during serious hepatobiliary disorders, then to review the aspects and clinical features of these dysfunctions, and finally propose a main therapeutic axis and perspectives on specific treatment.

**1. Hepatobiliary sepsis and liver cirrhosis:** Liver cirrhosis occurs in response to chronic liver injury and involves the development of regenerative nodules surrounded by fibrous bands in the liver parenchyma. This in turn causes distortion of the hepatic vasculature, leading to portal hypertension and end stage liver disease. Cirrhosis leads to shunting of portal and arterial blood into the hepatic central veins, thus compromising the exchange between hepatic sinusoids and hepatocytes.

Cirrhosis causes an impaired hepatocyte activity, portal hypertension and an increased risk of hepatocellular carcinoma. Hepatic vascular alterations and portal hypertension will in turn cause splanchnic vasodilatation, vasoconstriction and decreased renal perfusion, water and salt retention and an increased cardiac output.<sup>3</sup>

The estimated prevalence of cirrhosis in the United States is 0.15%,<sup>4</sup> though this may be an underestimate

due to the high prevalence of undiagnosed cirrhosis in hepatitis C and Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH). Similar numbers have been reported from Europe, and numbers are even higher in most Asian and African countries where chronic viral hepatitis B or C are frequent. Since compensated cirrhosis is frequently not detected until routine investigations are performed, a reasonable estimate is that up to 1% of the world population may have histological cirrhosis. Alcoholic liver disease and hepatitis C are the commonest causes of cirrhosis in the Western world, while hepatitis B is the most common cause in most parts of Asia and sub-Saharan Africa. Cryptogenic cirrhosis (cirrhosis without a recognized cause) is nowadays rarely diagnosed, particularly after the identification of the hepatitis C virus in the late 1980s and with the identification of nonalcoholic steatohepatitis in obese and diabetic subjects.<sup>3</sup>

Bacteraemic infections are more frequent in patients with hepatic cirrhosis. 9% of the overall number of bacteraemic episodes in newly-admitted patients occur in cirrhotic patients<sup>5</sup> and 46% of cirrhotic patients have bacterial infections on admission.<sup>6</sup> Advanced cirrhotics are more likely to have the systemic inflammatory response syndrome. This syndrome correlates with bacterial infection at admission and has been shown to be associated with a poor outcome.<sup>7</sup> Animal studies have identified the gut as the principal source of infection in liver cirrhosis, mainly through bacterial overgrowth and translocation in the small bowel. However, cultures of small intestinal mucosal bacteria in cirrhotic patients have shown that these microbiodata are qualitatively and quantitatively normal. This has shifted attention towards factors that decrease gut integrity, or alter the removal of translocating bacteria as causative factors of bacteraemia in cirrhosis.<sup>8</sup> It is hypothesized that the intestine is more permeable in cirrhosis, allowing bacteria easy access into the circulation through the gut mucosa with consequent macrophage activation. This permeability is further increased in patients with portal hypertension. Serum levels of interleukin-6 and soluble receptors of tumor necrosis factor were shown to be significantly higher in HIV-HCV co-infected and HCV mono-infected patients with decompensated cirrhosis when compared with those with compensated liver

disease.<sup>9</sup> This susceptibility was also demonstrated in non-alcoholic steatohepatitis.<sup>10</sup> In patients with cirrhosis and severe sepsis, high production of proinflammatory cytokines seems to cause a deterioration in liver function and predisposes to the development of shock, renal failure, acute lung injury or acute respiratory distress syndrome, coagulopathy, or hepatic encephalopathy. Variants of the NOD2 gene (100fs and G908R) appear to increase bacterial translocation in cirrhotics and have been associated with spontaneous bacterial peritonitis in a recent study.<sup>11</sup> There is an increased risk for culture positive spontaneous bacterial peritonitis and infected ascites in cirrhotic patients with these variants.<sup>11</sup>

The second theory is that patients with chronic liver disease tend to have impaired bacterial clearance. This was demonstrated when quantitative real-time polymerase chain reaction (PCR) using primers that amplify all known bacteria was used to measure bacteraemia following tooth-brushing. The investigators showed greater than 75% bacteraemia following tooth-brushing, but while control subjects were able to clear this bacteraemia, subjects with cirrhosis had prolonged bacteraemia, suggesting that cirrhotic patients may be more susceptible to sepsis because of ineffective bacterial clearance.<sup>12</sup>

The mortality rate of patients with liver cirrhosis is significantly higher than that of patients with other diseases when they develop bacteraemia, and underlying cirrhosis is an independent risk factor for mortality in bacteraemic patients. In-hospital mortality rate in patients with liver cirrhosis and sepsis was shown to be up to 30%,<sup>13-16</sup> with another 30% dying by 1 year.<sup>16</sup> Factors which are significantly associated with in-hospital mortality are the presence of more than 1 site of infection, pneumonia, Child's C status and a model for end-stage liver disease (MELD) score of 17 or more. In-hospital mortality rate increases as the number of factors increases (7% with one factor, 21% with two factors, 87% with three factors and 100% with four factors).<sup>13</sup> The initial CRP level does not predict mortality secondary to sepsis in liver cirrhosis patients. However, serial CRP measurements during the first week of antimicrobial therapy may be a useful prognostic factor for mortality in cirrhotic patients.<sup>14</sup> In a nationwide

Korean surveillance study comparing bacteraemia in patients with liver cirrhosis with bacteraemia in patients with other liver diseases, patients with cirrhosis were shown to be more likely to have *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia (20.1% vs. 14.3%,  $p=0.018$ ) but less likely to have coagulase-negative staphylococcal bacteraemia (5.1% vs. 10.4%,  $p=0.028$ ).<sup>14</sup>

One of the sequelae of cirrhosis is the development of ascites. Patients with ascites have an increased risk of developing spontaneous bacterial peritonitis (SBP) with a prevalence of 10-30%. Even with early diagnosis and management of spontaneous bacterial peritonitis, mortality is still 31% at 1 month and 66% at 12 months.<sup>16</sup> SBP is a very common bacterial infection in patients with cirrhosis and ascites.<sup>17</sup> Bacterial translocation is believed to be responsible for the first step in the pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis. Translocation is only possible because of the concurrent failure of the defensive mechanisms in cirrhosis. Research has confirmed an increased bacterial translocation in cirrhotic rats.

There is also pronounced impairment of gastrointestinal tract motility in cirrhosis. A disturbance of the gut microflora thus occurs and this, in association with changes in the permeability of the gastrointestinal tract, causes the passage of microorganisms and endotoxins to the mesenteric lymph nodes.<sup>18</sup> The diagnosis of SBP is based on diagnostic paracentesis. Half the episodes of SBP are present on hospital admission while the rest are acquired during hospitalization.<sup>19</sup> SBP may present with peritonitic signs pain, tenderness, vomiting, ileus, fever, elevated white cell count, tachycardia, hypotension, worsening of liver function, hepatic encephalopathy, renal failure and gastrointestinal bleeding. However, cirrhotic patients with SBP may be completely asymptomatic. Empirical antibiotics should be started immediately following the diagnosis of SBP. The first line antibiotic treatment in SBP as the third generation cephalosporins, as the commonest causative organisms are Gram-negative aerobic bacteria.<sup>20</sup> Other options include co-amoxiclav, ciprofloxacin and ofloxacin (though quinolones should not be used in patients who are using these antibiotics for SBP prophylaxis, in areas where there is a high prevalence of quinolone resistance

or in nosocomial SBP). Antibiotics are effective in the management of SBP in approximately 90% of patients. Failure of antibiotic therapy usually occurs due to bacterial resistance or because of missed secondary bacterial peritonitis. If secondary bacterial peritonitis has been excluded, the antibiotic needs to be changed according to the culture and sensitivity results of the isolated organisms, or else modified to an alternative empiric broad spectrum agent.<sup>21</sup>

Hepato-renal syndrome (HRS) refers to the rapid deterioration of renal function in patients with liver cirrhosis. It occurs in approximately 30% of patients with SBP treated with antibiotics alone and is associated with a very poor survival. Albumin administration (1.5 g/kg at diagnosis and 1 g/kg on day 3) decreases the frequency and mortality of HRS in cirrhotic patients with SBP. For this reason, the European Association for the Study of the Liver (EASL) guidelines recommends that all cirrhotic patients who develop SBP should be treated with intravenous albumin and empirical antibiotics.<sup>21</sup> In patients at high risk of developing SBP, antibiotic prophylaxis is recommended.<sup>21</sup> Since it is hypothesized that SBP occurs following the translocation of enteric Gram negative bacteria from the gut to the circulation, the ideal prophylactic antibiotic needs to be effective at decreasing the amounts of these organisms in the gut without altering the protective anaerobic flora. The use of prophylactic antibiotics should be strictly restricted to patients at high risk of SBP to decrease the risk of developing resistance. These high-risk patient populations include cirrhotics with acute gastrointestinal hemorrhage, those with low total protein content in ascitic fluid and no prior history of SBP (primary prophylaxis) and patients with a previous history of SBP (secondary prophylaxis). In such high-risk patients, antibiotics should be started immediately (i.e. following upper gastrointestinal bleed, after a first episode of SBP or upon finding low total protein) and are recommended life-long, or until liver transplant is performed.

Bacterial infection is a major problem in cirrhotic patients with acute gastrointestinal hemorrhage, occurring in 25-65% of these patients.<sup>22</sup> Bacteraemia in patients with variceal hemorrhage is associated with

a decreased ability to control bleeding,<sup>23</sup> an increased rebleeding rate, and increased hospital mortality.<sup>24</sup> Antibiotic prophylaxis has been shown to prevent infection in patients with gastrointestinal bleeding and decrease the rate of rebleeding. A meta-analysis of five studies performed in patients with gastrointestinal bleeding<sup>25-29</sup> has shown that antibiotic prophylaxis significantly decreased both the incidence of severe infections (SBP and/or sepsis) and mortality. The preferred antibiotic for SBP prophylaxis is norfloxacin (400 mg/12 h orally for 7 days) which sepsis, the liver and the gut provides selective intestinal decontamination. Norfloxacin is a quinolone antibiotic with antibacterial activity against Gram-negative bacteria but not against Gram-positive cocci or anaerobic bacteria. However, in view of the increasing incidence of quinolone-resistant bacteraemia,<sup>30-32</sup> and because a substantial number of infections in patients with gastrointestinal hemorrhage are caused by Gram-positive bacteria, ceftriaxone has been studied as a prophylactic agent in cirrhotics with gastrointestinal bleeding. A study comparing oral norfloxacin with intravenous ceftriaxone for the prophylaxis of bacterial infection in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding showed that ceftriaxone was more effective than norfloxacin in the prevention of infections.<sup>33</sup> The main disadvantage with ceftriaxone is that it must be given intravenously and is therefore limited to hospital use. Cirrhotic patients with low protein concentrations (<10 g/L) in their ascitic fluid and/or high serum bilirubin levels are at an increased risk of developing SBP.<sup>34</sup> Studies have shown that norfloxacin (400 mg/day) is effective as a prophylactic agent against SBP and improves survival in patients with low total protein in their ascitic fluid.<sup>35-37</sup> Following an episode of SBP, the cumulative recurrence rate at 1 year is approximately 70%,<sup>38</sup> with a 1-year survival probability of 30-50% and a 2-year survival probability of 25-30%. Prophylactic norfloxacin (400 mg/day, orally) reduces the risk of recurrent SBP. Other antibiotics which may be used in SBP prophylaxis after the first episode of SBP include ciprofloxacin (750 mg once daily, orally) or co-trimoxazole (800 mg sulfamethoxazole and 160 mg trimethoprim daily orally), but the evidence with these antibiotics is not as strong as with norfloxacin. The EASL guidelines also recommend that patients recovering from SBP should be considered for liver transplantation.<sup>21</sup>



The American Association for the Study of the Liver and the British Society of Gastroenterology guidelines<sup>39,40</sup> have similar recommendations for the management of spontaneous bacterial peritonitis and its prophylaxis. Terlipressin is a vasoactive agent used in patients with septic shock and which has a selective affinity to vascular V1 receptors. It is an effective pressor agent in patients with catecholamine-unresponsive septic shock. Additional studies are needed to identify the best time to start terlipressin, the efficacy and dosages of continuous infusion versus bolus administration as well as the safety and efficacy of this compound in comparison with other vasoactive drugs.<sup>41,42</sup>

## **2. Hepatobiliary sepsis and acute cholangitis:**

Acute cholangitis and biliary sepsis are severe infectious diseases, frequently observed in patients with obstructive jaundice. The presence of bacteria in the biliary tract increases in the presence of biliary obstruction, particularly in the presence of foreign bodies like stones, but also in the presence of malignant obstruction secondary to pancreatic head carcinoma or cholangiocarcinoma. Reflux of bacteria from the biliary tract to the systemic circulation is believed to be the primary etiologic factor in bacteraemia and the development of sepsis in cholangitis. Biliary tract obstruction is the initiating factor in the pathogenesis of acute cholangitis causing elevated intraluminal pressures, and subsequent infection of the normally sterile bile. Bacteria may infect bile retrogradely from the gut through the haematogenous route or via lymphatics. The presence of bacteria in the biliary tract (bactibilia) increases rapidly with the development of biliary obstruction, particularly in the presence of foreign bodies like stones. Biliary obstruction causes local and systemic changes in the host defenses. There is decreased bile passage into the small bowel and decreased secretory IgA from the gastrointestinal tract. This promotes changes in the gut bacterial flora which in turn cause loss of mucosal integrity, decreased endotoxin inactivation and bacterial overgrowth. These changes cause portal bacteremia, endotoxemia and increased translocation of endotoxins to the liver, resulting in sepsis and also decreasing the hepatic Kupffer cell function in these patients. In view of these pathophysiological changes, early biliary decompression is necessary

to restore normal function of the Kupffer cells in the liver and thus prevent functional alterations in the liver because of chronic, long-standing obstruction and cholestasis. Early biliary decompression also decreases postoperative morbidity and mortality.<sup>43</sup> The increased expression of triggering receptor expressed on myeloid cells (TREM-1) in the peripheral blood mononuclear cells of sepsis patients with acute cholangitis suggests an important role of TREM-1 in the development of acute cholangitis.<sup>44,45</sup>

The predominant pathogens cultured from bile specimens in patients with obstructive jaundice (samples obtained at endoscopic retrograde cholangiopancreatography ERCP or percutaneous transhepatic biliary drainage) were gram-negative bacteria (68%) followed by gram-positive bacteria (26%), anaerobes (3%) and *Candida* (3%).<sup>46</sup> The predominant gram-negative pathogens were *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumani* complex, *Klebsiella pneumonia* and *Enterobacter cloacae*. The most effective antibiotics against the gram-negative bacteria were shown to be imipenem (susceptibility: 97.9%), cefoperazone/sulbactam (89.4%), piperacillin/tazobactam (85.1%) and cefepime (85.1%).<sup>46</sup> Another study on patients with acute cholangitis<sup>47</sup> confirmed that gram-negative organisms are responsible for most bacteraemias (95%), with the commonest ones being *Escherichia coli* (62%), and *Klebsiella pneumonia* (26%). This study found that bacteraemias caused by biliary tract infection represented 5.5% of all causes of bacteraemias. Thirty-day mortality among these patients was 14% with 57% of these patients dying secondary to septic shock.<sup>47</sup> The management of ascending cholangitis involves the use of appropriate antibiotics and drainage of the biliary tract. Treatment should target Enterobacteriaceae with a cephalosporin, and if the patient becomes hypotensive, an aminoglycoside effective against ESBL producing *E. coli* or *Klebsiella pneumonia* should also be administered. Biliary drainage, by ERCP or percutaneous transhepatic cholangiography, is frequently needed for adequate biliary decompression.<sup>47</sup>

Patients undergoing ERCP tend to be at high risk of sepsis because of the underlying biliary obstruction which predisposes to cholangitis and because of the



invasive nature of the procedure. The use of prophylactic antibiotics before ERCP is therefore recommended by all major international gastroenterological societies, especially in the presence of an obstructed biliary system.<sup>48-50</sup> The use of prophylactic antibiotics attempts to decrease or eliminate the incidence of cholangitis, sepsis and pancreatitis after the procedure.<sup>48</sup> During ERCP, bacteraemia is believed to occur because of the injection of contrast and the iatrogenic introduction of foreign substances in the bile of patients who already have underlying pathologies such as biliary obstruction or pancreatic pseudocysts. Bacteraemia during ERCP is relatively uncommon in patients who do not have evidence of biliary or pancreatic ductal obstruction.<sup>49</sup> Bacteraemia is however well recognised during ERCP for biliary obstruction with pancreatic or biliary infection occurring following 0.4-0.8% of endoscopic biliary procedures. These episodes must always be taken seriously because of the associated 8-20% mortality risk.<sup>50</sup> Biliary dilatation, the insertion of biliary stents, prolonged procedure time and hilar cholangiocarcinoma have been shown to give an increased risk of post-ERCP cholangitis.<sup>51</sup>

The British Society of Gastroenterology and the American Society of Gastrointestinal Endoscopy have similar recommendations on the prophylactic use of antibiotics for ERCP.<sup>52,53</sup> Patients with ongoing cholangitis who will be needing therapeutic endoscopic intervention should always be on appropriate antimicrobial therapy upon admission to hospital. Additional pre-ERCP antimicrobial prophylaxis is not normally recommended for those who are already taking antibiotics therapeutically for cholangitis. Routine prophylaxis for ERCP is not usually necessary, unless it is not possible to adequately decompress the biliary system during the procedure, in which case a full antibiotic course is indicated until adequate drainage can be achieved. Indications for routine antibiotic prophylaxis during ERCP include specific biliary disorders, such as primary sclerosing cholangitis or hilar cholangiocarcinoma (where complete biliary drainage will be difficult or impossible to achieve during one procedure), patients with a history of liver transplantation, patients with pancreatic pseudocysts, patients with

severe neutropenia and/or advanced haematological malignancy. When antibiotic prophylaxis for ERCP is given, oral ciprofloxacin or intravenous gentamicin is usually recommended.

## CONCLUSIONS

Sepsis in hepatobiliary dysfunction is a frequent event and is strongly associated with high morbidity and mortality. During the past few decades, its pathophysiology, including hypoxic and cholestasis aspects, has been better understood. However, the tools to diagnose liver dysfunction earlier and more accurately remain limited. At this time, the treatment of these dysfunctions is included only in the general therapeutic steps on sepsis syndrome management. An earlier and better identification of patients with mentioned dysfunctions is warranted and may be the way to evaluate new therapeutic strategies and further improve prognostic goals.

## REFERENCES

1. Blanco J, Muriel-Bombin A, Sagredo V, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care* 2008;12:R158.
2. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-54.
3. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008 ;371(9615):838-51.
4. Digestive diseases in the United States: Epidemiology and Impact. NIDDK; Bethesda, MD: 1994. NIH Publication No. 94-1447.
5. Munita S, Araos B, Perez G, et al. Bacteraemia in patients with liver cirrhosis. *Rev Chilena Infectol* 2011;28(1):35-9.
6. Mathurin S, Chapelet A, Spanevello V, et al. Infections in hospitalized patients with cirrhosis. *Medicina (B aires)* 2009;69(2):229-38.
7. Cazzaniga M, Dionigi E, Gobbo G, et al. The systemic inflammatory response syndrome in cirrhotic patients: relationship with their in-hospital outcome. *J Hepatol* 2009;51(3):475-82.
8. Steed H, Macfarlane G, Blackett K, et al. Bacterial translocation in cirrhosis is not caused by an abnormal

- small bowel gut microbiota. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2011;63(3):346-54.
9. Montes-de-Oca M, Blanco MJ, Marquez M, et al. Haemodynamic derangement in human immunodeficiency virus infected patients with hepatitis C virus-related cirrhosis: the role of bacterial translocation. *Liver Int* 2011;31(6):850-8.
10. Farhadi A, Gundlapalli S, Shaikh M, et al. Susceptibility to gut leakiness: a possible mechanism for endotoxaemia in non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2008;28(7):1026-33.
11. Bruns T, Peter J, Reuken P, et al. NOD2 gene variants are a risk factor for culture-positive spontaneous bacterial peritonitis and monomicrobial bacterascites in cirrhosis. *Liver Int* 2012 Feb;32(2):223-30.
12. Ashare A, Stanford C, Hancock P, et al. Chronic liver disease impairs bacterial clearance in a human model of induced bacteraemia. *Clin Transl Sci* 2009;2(3):199-205.
13. Lim L, Tan X, Woo S, et al. Risk factors for mortality in cirrhotic patients with sepsis. *Hepatol Int* 2011;5(3):800-7.
14. Ha Y, Kang C, Joo E, et al. Usefulness of C-reactive protein for evaluating clinical outcomes in cirrhotic patients with bacteraemia. *Korean J Intern Med* 2011 June;26(2):195-200.
15. Kang C, Song J, Chung D, et al. Liver cirrhosis as a risk factor for mortality in a national cohort of patients with bacteraemia. *J Infect* 2011 Nov;63(5):336-43.
16. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010;139(4):1246-56.
17. Wong F, Bernardi M, Balk R, et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut* 2005;54:718-25.
18. Koulaouzidis A, Bhat S, Saeed A. Spontaneous bacterial peritonitis. *World J Gastroenterol* 2009;15(9):1042-9.
19. Rimola A, Gracia-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *International Ascites Club. J Hepatol* 2000;32(1):142-53.
20. Xu H, Wang J, Tsai M, et al. The effects of cefazolin on cirrhotic patients with acute variceal haemorrhage after endoscopic interventions. *Surg Endosc* 2011;25(9):2911-8.
21. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:397-417.
22. Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology* 2007;45:223-9.
23. Hou M, Lin H, Liu T, et al. Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. *Hepatology* 2004;39:746-53.
24. Vivas S, Rodríguez M, Palacio M, et al. Presence of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients is independently associated with early mortality and failure to control bleeding. *Dig Dis Sci* 2001;46:2752-7.
25. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, et al. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology* 2004;40:652-9.
26. Rimola A, Bory F, Teres J, et al. Oral, nonabsorbable antibiotics prevent infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1985;5:463-7.
27. Soriano G, Guarner C, Tomas A, et al. Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 1992;103:1267-72.
28. Blaise M, Pateron D, Trinchet J, et al. Systemic antibiotic therapy prevents bacterial infection in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1994;20:34-8.
29. Pauwels A, Mostefa-Kara N, Debenes B, et al. Systemic antibiotic prophylaxis after gastrointestinal hemorrhage in cirrhotic patients with a high risk of infection. *Hepatology* 1996;24:802-6.
30. Hsieh W, Lin H, Hwang S, et al. The effect of ciprofloxacin in the prevention of bacterial infection in patients with cirrhosis after upper gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1998;93:962-6.
31. Dupeyron C, Mangeney N, Sedrati L, et al. Rapid emergence of quinolone resistance in cirrhotic patients treated with norfloxacin to prevent spontaneous bacterial peritonitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:340-4.
32. Aparicio J, Such J, Pascual S, et al. Development of quinolone resistant strains of *Escherichia coli* in stools of patients with cirrhosis undergoing norfloxacin prophylaxis: clinical consequences. *J Hepatol*

- 1999;31:277-83.
33. Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006;131:1049-56.
34. Llach J, Ginès P, Arroyo V, et al. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology* 1988;94:482-7.
35. Guarner C, Solà R, Soriano G, et al. Risk of a first community-acquired spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotics with low ascetic fluid protein levels. *Gastroenterology* 1999;117:414-9.
36. Fernández J, Navasa M, Planas R, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:818-24.
37. Terg R, Fassio E, Guevara M, et al. Ciprofloxacin in primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a randomized, placebocontrolled study. *J Hepatol* 2008; 48:774-9.
38. Ginès P, Rimola A, Planas R, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990;12:716-24.
39. Runyon B. AASLD practice guidelines: management of adult patients with ascites due to cirrhosis: An update. *Hepatology* 2009;49(6):2098-103.
40. Moore K, Aithal G. BSG guidelines: Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut* 2006;55:1-12.
41. Morelli A, Ertmer C, Pietropaoli P, et al. Terlipressin: a promising vasoactive agent in haemodynamic support of septic shock. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10(15):2569-75.
42. Saner F, Canbay A, Gerken G, et al. Pharmacology, clinical efficacy and safety of terlipressin in esophageal varices bleeding, septic shock and hepatorenal syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2007;1(2):207-17.
43. Navaneethan U, Jayanthi V, Mohan P. Pathogenesis of cholangitis in obstructive jaundice-revisited. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2011;57(1):97-104.
44. Liao R, Liu Z, Wei S, et al. Triggering receptor in myeloid cells (TREM-1) specific expression in peripheral blood mononuclear cells of sepsis patients with acute cholangitis. *Inflammation* 2009;32(3):182-90.
45. Miao Y, Liu Z, Gong J, et al. Expression of human triggering receptor expressed on myeloid cells 1 in peripheral blood mononuclear cells of patients with acute obstructive suppurative cholangitis. *Nan Fang Yi Ked a Xue Xue Bao* 2009;29(11):2179-81.
46. Karpel E, Madej A, Buldak L, et al. Bile bacterial flora and its in vitro resistance pattern in patients with acute cholangitis resulting from choledocholithiasis. *Scand J Gastroenterol* 2011;46(7-8):925-30.
47. Melzer M, Toner R, Lacey S, et al. Biliary tract infection and bacteraemia: presentation, structural abnormalities, causative organisms and clinical outcomes. *Postgrad Med J* 2007;83(986):773-6.
48. Brand M, Bizo D, O'Farrell P. Antibiotic prophylaxis for patients undergoing elective endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(10):CD007345.
49. Nelson DB. Infectious disease complications of GI endoscopy: Part 1: endogenous infections. *Gastrointest Endosc* 2003;57:546-56.
50. Alvey CG. Antimicrobial prophylaxis during biliary endoscopic procedures. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31(Suppl B):101-5.
51. Ertugrul I, Yuksel I, Parlak E, et al. Risk factors for endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related cholangitis: A prospective study. *Turk J Gastroenterol* 2009;20(2):116-21.
52. Allison M, Sandoe J, Tighe R, et al. BSG guidelines: Antibiotic prophylaxis in gastrointestinal endoscopy. *Gut* 2009;58:869-80.
53. ASGE guidelines: Antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2008;67(6):791-8.

## SPONTANEOUS SPINAL EPIDURAL HEMATOMA: A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

### الورم الدموي النخاعي العفوي فوق الجافية: تقرير حالة طبية ومراجعة في الأدب الطبي

Fakhr Fakhouri, MD; Anwar Abed, MD; Abdelwahed Ghajar, MD, FRCS

د.فخر فاخوري، د.أنور العابد، د.عبد الواحد غجر

#### ملخص الحالة

يعتبر الورم الدموي النخاعي العفوي فوق الجافية حالة إسعافية نادرة وذات عقابيل خطيرة. نورد هذه الحالة لتأكيد أهمية الإدراك المبكر والتدخل الجراحي العاجل في هذه الحالة. تظاهر طفل في العاشرة من عمره ببدء تدريجي لألم رقبي وظهر، إقياء وصلابة نقرة تلاه خزل سريع الترقى في الطرفين السفليين، فرط حس في البطن والطرفين السفليين وسوء في وظيفة المصبرات. أظهر التصوير بالرنين المغناطيسي MRI وجود ورم دموي فوق الجافية في المستويات الفقرية الرقبية السابعة C7 وحتى الصدرية الثالثة T3. أجريت جراحة إسعافية تم فيها خزع الصفائح الفقرية وإفراغ الورم الدموي وذلك في اليوم الثالث من حدوث شلل الطرفين السفليين. حدث تحسن سريري ملحوظ لكن بطيء وتم تخريج المريض بعد عشرة أيام يمشي بالمساعدة. تحسن المريض بعد شهرين من المتابعة وعادت الوظيفة العصبية طبيعية. نستنتج من هذه الحالة أن الورم الدموي النخاعي العفوي فوق الجافية حالة نادرة لكنها مسببة العجز وقد تكون مهددة للحياة. يمكن الحصول على أفضل النتائج بالتشخيص المبكر والتدخل الجراحي العاجل لهذه الحالة. إن التظاهرات البدئية المضللة التي قد تتظاهر بها هذه الحالة وخاصة عند الأطفال قد تسبب تأخراً في وضع التشخيص، ولهذا يجب لفت نظر الأطباء ذوي الصلة إلى هذه الحالة النادرة لأخذها بالاعتبار في التشخيص التفريقي لحالات متلازمات النخاع الشوكي سريعة الترقى.

#### ABSTRACT

*Spontaneous spinal epidural hematoma (SSEH) is a rare emergency with potentially serious sequel. We report a case of SSEH to emphasize the importance of early recognition and urgent surgery for this challenging emergency. A 10-year-old boy presented with gradual onset of neck and back pain, vomiting, and nuchal rigidity followed by rapidly progressive paraparesis, abdomen and lower extremities hyperesthesia and sphincter dysfunction. MR imaging demonstrated epidural hematoma of cervico-thoracic spinal segments (C7-T3). Emergent decompressive laminectomy with*

*hematoma evacuation was performed the third day after paraplegia onset. Neurological improvement was obvious but slow, and the patient was discharged walking with aid 10 days after surgery. Two months later he got full functional recovery. We conclude that SSEH is a rare but disabling or even fatal clinical challenge. Early diagnosis and prompt surgery improve the neurological and functional outcome. Initial nonspecific symptoms can lead to a delay in diagnosis, especially in younger children. Relevant physicians should pay attention to the symptoms of this rare entity and SSEH should be one of differential diagnoses of rapidly evolving spinal cord syndrome.*

\*Fakhr Fakhouri, MD; Neurosurgery Senior Resident, Division of Neurosurgery, Department of Surgery, Aleppo University Hospital, Aleppo, Syria.  
E-mail: fakhrf@msn.com

\*Anwar Abed, MD, Neurosurgeon, Division of Neurosurgery, Department of Surgery, Aleppo University Hospital, Aleppo, Syria.

\*Abdelwahed Ghajar, MD, FRCS, Consultant Neurosurgeon, Division of Neurosurgery, Department of Surgery, Aleppo University Hospital, Aleppo, Syria.



## INTRODUCTION

After Jackson reported the first case of spontaneous spinal epidural hematoma SSEH in 1869,<sup>1</sup> SSEH became a well-known though rare cause of spinal cord compression in the emergency department. The estimated incidence is about 1 patient per million individuals and represents less than 1% of spinal space-occupying lesions.<sup>2</sup> The underlying cause cannot be identified in more than 40% of the cases.<sup>3,4</sup> However, many underlying diseases, such as coagulation disorders, vascular malformations may be the cause.<sup>5-8</sup> Association with spine diseases such as ankylosing spondylitis<sup>9,10</sup> and Paget's disease<sup>11</sup> has also been reported. SSEH usually presents with neck or back pain followed by acute spinal cord compression syndrome. Only about 30 pediatric cases of SSEH have been documented in the medical literature.<sup>8,12</sup> We report a pediatric case of SSEH and review the relevant literatures.

## CASE PRESENTATION

A previously healthy 10-year-old boy was referred to the emergency department (ED) with rapid onset of upper back pain, occipital headache and sharp pain radiating to the right upper limb. There was no recent history of trauma or infection. He was so agitated and had misleading manifestations such as abdominal pain, vomiting and noticeable nuchal rigidity. Although he had difficulty with walking but he looked rather lethargic for lower limbs weakness was not as prominent. After admission to the pediatric department, investigations

included LP and CSF analysis was normal except for mildly high protein level (82 mg/dl). Laboratory investigation included complete blood count, chemistry panel, and coagulation profile were all within normal limits. Next day he started to experience increasing lower limbs weakness and burning sensation and was unable to walk. Spinal MRI and neurosurgical consult was ordered.

On examination the patient was orientated, but looked irritated and disturbed with pain to a degree that made communication difficult. Abdominal examination revealed soft but dysesthetic abdomen, with distended bladder. He was afebrile and had unremarkable cardiovascular and chest examination.

Neurological examination revealed almost complete paraplegia, severe lower limbs hyperesthesia, and prominent nuchal rigidity. Impaired sensation below T1 level was noted. His reflexes were hypertonic and Babinski sign was positive bilaterally.

MR imaging demonstrated acute spinal epidural hematoma from C7 through T3 causing compression of the spinal cord. The hematoma was relatively isointense on T1-weighted images and hypointense on T2-weighted images (Figure1).

Emergent decompressive laminectomy was performed to remove relatively large epidural hematoma about 4 days after admission and 3 days after the onset of paraplegia. Intraoperatively there was

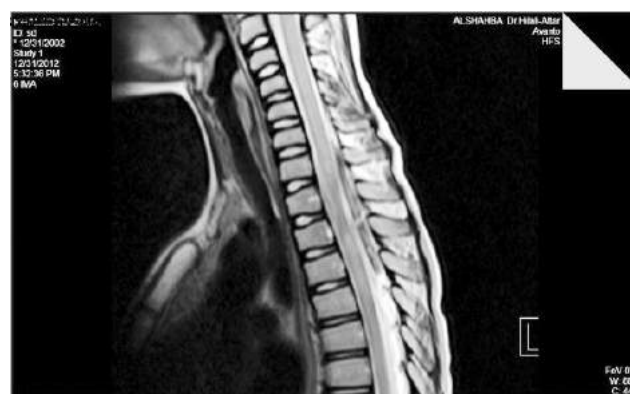


Figure 1. (A) Sagittal T2W MRI shows a spontaneous spinal epidural hematoma extended from C7 to T3 with spinal cord signal change. (B) Axial T2W MRI shows multi-loculated SSEH compressing spinal cord and deviating it to left.



an abnormal artery on the dorsal surface of dural sac that caused problematic intraoperative bleeding which was controlled with isolation and bipolar coagulation. The hematoma was evacuated except for small anterior residue. Two days after operation sensation and urinary continence regained, but muscle strength recovery was very slow. The patient was discharged 10 days later walking with aid. Two months later he got full recovery of neurological function.

## DISCUSSION

Spontaneous Spinal Epidural Hematoma (SSEH) is an accumulation of blood in the vertebral epidural space in the absence of trauma or iatrogenic procedure such as lumbar puncture. The location and onset age of SSEH have a bimodal distribution with the location peaks at C6 and T12 and onset age peaks at 15-20 and 65-70 years respectively.<sup>13,14</sup> The male/female ratio is 1.4:1.<sup>3,15</sup> Pediatric SSEH is extremely rare, with only about 30 cases of SSEH documented in the medical literature.<sup>8,12</sup>

Idiopathic cases account for at least 40% of all cases.<sup>6</sup> However, certain precipitating factors are suggested to be correlated with SSEH. This could be divided into two categories. First; medications or disorders that alter normal coagulation such as anticoagulant therapy for prosthetic cardiac valve,<sup>5,7</sup> thrombolysis therapy for acute myocardial infarction,<sup>7</sup> uncontrolled hypertension,<sup>16</sup> aortic coarctation,<sup>17</sup> end-stage renal disease receiving hemodialysis,<sup>18</sup> long-term antiplatelet usage<sup>19</sup> and congenital diseases with factor XI deficiency or hemophilia B.<sup>20-23</sup> Second; spinal diseases such as ankylosing spondylitis<sup>9,10</sup> and Paget's disease.<sup>11</sup>

The origin of these hematomas is still debatable. Many authors accept the venous etiology hypothesis due to lacks of venous valves in epidural venous plexus.<sup>24</sup> However, several authors have proposed the spinal epidural arteries as a source of hemorrhage,<sup>25</sup> due to the fact that pressure from arterial bleeding is more likely to compresses the spinal cord, as intra-theal pressure is higher than the venous pressure.<sup>26,27</sup> Only rarely, SSEH associated with an identifiable underlying vascular lesion<sup>28</sup> such as hemangioma<sup>29</sup> or vascular malformation.<sup>30-32</sup> In our case an abnormally tortuous

dural artery was evident at surgery. Anyway, further studies are needed to clarify the precise pathogenesis of SSEH.

The usual clinical presentation of SSEH is sudden onset of severe neck and/or back pain. Motor and/or sensory deficits caused by compression of nerve roots and spinal cord follow and progress rapidly with sphincter incontinence. Despite the characteristic syndrome of SSEH, initial nonspecific symptoms can lead to a delay in diagnosis, especially in younger children. Unfortunately, children often present with nonspecific presentation and may suffer from additional symptoms of irritability, nuchal rigidity, and occasionally urinary retention.<sup>12</sup> Furthermore, a recent case of SSEH in a 10-year-old girl is interesting in that she presented with what initially appeared to be a pure brachial plexopathy.<sup>33</sup> In fact, in our case the abdominal pain, right shoulder pain, and vomiting were so deceiving so that hepatitis, cholecystitis and meningitis were all on top differential diagnosis.

Currently the introduction of MR imaging help making the diagnosis early and accurate, and define the location and size of hematoma. According to the age of hematoma the MR images of acute SEH reveal variable findings from isointense to hypointense to hyperintense on T1-weighted images and from hyperintense to hypointense on T2-weighted images. Beside specific signal changes, contrast enhancement pattern and morphological findings on MR images can differentiate acute SSEH from spinal epidural neoplastic mass or abscess.<sup>34</sup> In addition, MRI may rarely demonstrate the underlying lesions, such as spinal vascular malformations.<sup>31,35</sup>

The differential diagnosis of spontaneous spinal epidural hematoma includes an acute herniated intervertebral disc, acute ischemia of the spinal cord, epidural tumor or abscess, spondylitis, transverse myelitis, or even a dissecting aortic aneurysm and acute myocardial infarction.

SSEH is generally surgical emergency with rapid hematoma evacuation being the most effective treatment.<sup>36,37</sup> Conservative treatment is still an important option of treatment in some selected patients

with mild and rapid spontaneous recovery or in cases that is highly risky for surgery.<sup>38</sup> It is interesting in this regard to note that some non-surgical SSEH patients have been noted to improve following lumbar puncture; that may be due to reduction of intraspinal pressure via thecal sac puncture and cerebrospinal fluid egress which leads to partial cord decompression.<sup>39</sup>

The prognosis of SSEH correlates with the size and level of hematoma, severity of preoperative neurological deficits and time interval between symptoms onset and surgery. Of these, the interval from symptoms onset to surgery appears to be the single most important factor.<sup>40</sup> Recurrence is extremely rare and there is a case that documents recurrence of a cervical epidural haematoma 3 years after the first incidence.<sup>41,42</sup>

## CONCLUSIONS

Still remain a clinical challenge, SSEH is a rare and serious condition that can be managed with good outcome. Early diagnosis with MRI and urgent surgical decompression is the key. Relevant physicians should keep in mind SSEH as one of differential diagnoses of rapidly evolving spinal cord syndrome.

## REFERENCES

1. Jackson R. A case of spinal apoplexy. *Lancet* 1869;2:5-6.
2. Holtas S, Heiling M, Lonntoft M. Spontaneous spinal epidural hematoma: findings at MR imaging and clinical correlation. *Radiology* 1996;199:409-13.
3. Liu Z, Jiao Q, Xu J, et al. Spontaneous spinal epidural hematoma: analysis of 23 cases. *Surg Neurol* 2008;69:253-60.
4. Penar PL, Fischer DK, Goodrich I, et al. Spontaneous spinal epidural hematoma. *Int Surg* 1987;72:218-21.
5. Vaya A, Resurreccion M, Ricart JM, et al. Spontaneous cervical epidural hematoma associated with oral anticoagulant therapy. *Clin Appl Throm Hemost* 2001;7:166-8.
6. Betty R, Winston K. Spontaneous cervical epidural hematoma. A consideration of etiology. *J Neurosurg* 1984;61:143-8.
7. Van Schaeybroeck P, Van Calenberg F, Van De Werf F, et al. Spontaneous spinal epidural hematoma associated with thrombolysis and anticoagulation therapy: report of three cases. *Clin Neurol Neurosurg* 1998 Dec;100(4):283-7.
8. Tailor J, Dunn IF, Smith E. Conservative treatment of spontaneous spinal epidural hematoma associated with oral anticoagulant therapy in a child. *Childs Nerv Syst* 2006;22:1643-5.
9. Wu CT, Lee ST. Spinal epidural haematoma and ankylosing spondylitis: case report and review of the literature. *J Trauma* 1998;44:558-61.
10. van de Straete S, Demaerel P, Stockx L, et al. Spinal epidural haematoma and ankylosing spondylitis. *J Belge Radiol* 1997;80:109-10.
11. Hanna JW, Ball MR, Lee KS, et al. Spontaneous spinal epidural hematoma complicating Paget's disease of the spine. (case report). *Spine* 1989;14(8):900-2.
12. Poonai N, Rieder MJ, Ranger A. Spontaneous spinal epidural hematoma in an 11-month-old girl. *Pediatr Neurosurg* 2007;43:121-4.
13. Kreppel D, Antoniadis G, Seeling W. Spinal hematoma: a literature survey with meta-analysis of 613 patients. *Neurosurg Rev* 2003;26:1-49.
14. Groen RJM. Non-operative treatment of spontaneous spinal epidural hematomas: a review of the literature and a comparison with operative cases. *Acta Neurochir (Wien)* 2004;146:103-10.
15. Lonjon MM, Paquis P, Chanalet S, et al. Nontraumatic spinal epidural hematoma: report of four cases and review of the literature. *Neurosurgery* 1997;41:483-7.
16. Spengos K, Tsivgoulis G, Zakopoulos N. Could high blood pressure be the cause of acute spontaneous spinal epidural hematoma? *Eur J Emerg Med* 2007;14:59.
17. Zizka J, Elias P, Michl A, et al. Extensive spinal epidural haematoma: a rare complication of aortic coarctation. *Eur Radiol* 2001;11:1254-8.
18. Deger SM, Emmez H, Bahadirli K, et al. A spontaneous spinal epidural hematoma in a hemodialysis patient: a rare entity. *Intern Med* 2009;48:2115-8.
19. Weber J, Hoch A, Kilisek L, et al. Spontaneous intraspinal epidural hematoma secondary to use of platelet aggregation inhibitors. *Dtsch Med Wochenschr* 2001;126:876-8.
20. Mustafa MH, Bernstein RA. Spontaneous spinal epidural hematoma, Brown-Sequard syndrome, and factor XI deficiency. *Ann Intern Med* 1987;106:477-8.

21. Bisson EF, Dumont T, Tranmer B. Spontaneous spinal epidural hematoma in a child with hemophilia B. *Can J Neurol Sci* 2007;34:488-90.
22. Caldemeyer KS, Mocharla R, Moran CC, et al. Gadolinium enhancement in the center of a spinal epidural haematoma in a hemophiliac. *J Comput Assist Tomogr* 1993;17:321-3.
23. Meena AK, Jayalakshmi S, Prasad VS, et al. Spinal epidural haematoma in a patient with haemophilia-B. *Spinal Cord* 1998;36(9):658-60.
24. Groen RJM, Ponssen H. Vascular anatomy of the spinal epidural space: Considerations on the etiology of the spontaneous spinal epidural hematoma. *Clin Anat* 1991;4(6):413-20.
25. Solheim O, Jorgensen JV, Nygaard OP. Lumbar epidural hematoma after chiropractic manipulation for lower back pain: Case report. *Neurosurgery* 2007 Jul;61(1):E170-1; discussion E17.
26. Guzel A, Simsek O, Karasalioglu S, et al. Spontaneous spinal epidural hematoma after seizure: a case report. *Clin Pediatr* 2007;46:263-5.
27. Park J, Lee JB, Park JY, et al. Spinal cord infarction after decompressive laminectomy for spontaneous spinal epidural hematoma. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2007;47:325-7.
28. Ghanem Q, Ivan LP. Spontaneous spinal epidural hematoma in an 8-year-old boy. *Neurol* 1978;28:829-32.
29. Ter Spill HW, Tijssen CC. Spinal epidural haematoma due to a vertebroepidural hemangioma. *Clin Neurol Neurosurg* 1989;91:91-3.
30. Solero CL, Fornari M, Savoardo M. Spontaneous spinal epidural haematoma arising from ruptured vascular malformation: case report. *Acta Neurochir (Wien)* 1980; 53:169-74.
31. Muhonen MG, Piper JG, Moore SA, et al. Cervical epidural haematoma secondary to an extradural vascular malformation in an infant: case report. *Neurosurg* 1995;36:585-8.
32. Muller H, Schramm J, Roggendorf W, et al. Vascular malformations as a cause of spontaneous spinal epidural haematoma. *Acta Neurochir (Wien)* 1982;62:297-305.
33. Ravid S, Schneider S, Maytal J. Spontaneous spinal epidural hematoma: an uncommon presentation of a rare disease. *Childs Nerv Syst* 2002;18:345-7.
34. Chang FC, Lirng JF, Chen SS, et al. Contrast enhancement patterns of acute spinal epidural hematomas: A report of two cases. *AJNR* 2003;24:366-9.
35. Miyagi Y, Miyazono M, Kamikaseda K. Spinal epidural vascular malformation presenting in association with a spontaneously resolved acute epidural haematoma. Case report. *J Neurosurg* 1998;88:909-11.
36. Matsumura A, Namikawa T, Hashimoto R, et al. Clinical management for spontaneous spinal epidural hematoma: diagnosis and treatment. *Spine J* 2008;8:534-7.
37. Liao CC, Hsieh PC, Lin TK, et al. Surgical treatment of spontaneous spinal epidural hematoma: a 5-year experience. *J Neurosurg Spine* 2009;11:480-6.
38. Hentschel SJ, Woolfenden AR, Fairholm DJ. Resolution of spontaneous spinal epidural hematoma without surgery. *Spine* 2001;26:E525-7.
39. Robertson WC Jr, Lee YE, Edmonson MB. Spontaneous spinal epidural haematoma in the young. *Neurol* 1979; 29:120-2.
40. Lawton MT, Porter RW, Heiserman JE, et al. Surgical management of spinal epidural hematoma: relationship between surgical timing and neurological outcome. *J Neurosurg* 1995;83:1-7.
41. Demierre B, Unger PF, Bongioanni F. Sudden cervical pain: spontaneous cervical epidural haematoma. *Am J Emerg Med* 1991;9:54-6.
42. Hans P, Delleuze PP, Born JD, et al. Epidural hematoma after cervical spine surgery. *J Neurosurg Anesthesiol* 2003;15:282-5.

## IDIOPATHIC BENIGN RETROPERITONEAL CYST: UNCOMMON RETROPERITONEAL MASS

### كيسة سليمة مجهولة السبب خلف الصفاق: حالة نادرة للكتل خلف الصفاق

Mohammed Hillu Surriah, C.A.B.S

د. محمد حلو سريح

#### ملخص الحالة

تعتبر الكيسات خلف الصفاق من الحالات غير الشائعة حيث يقدر حدوثها بـ 1/5750 إلى 1/250.000. وجدت حالة عند امرأة عمرها 54 سنة في مشفى الكرامة التعليمي تعاني من آلام متوسطة الشدة في القسم السفلي الأيسر للبطن مع ألم معتدل في الظهر منذ 10 أيام. ليس لدى المريضة عسرة تبول مع حركات طبيعية للأعضاء. بالفحص تم جس كتلة مثبته في القسم الوحشي الأيسر للبطن. تم إجراء تصوير بالأشعة فوق الصوتية وتصوير طبقي CT حيث تم الشك بكون الكيسة كيسة مساريقية لكن هذه الكيسة ثابتة وغير متحركة. بالجراحة وجدت كيسة خلف الصفاق في الجانب الوحشي من الكولون السني تمتد خلف الكولون النازل، تنشأ هذه الكيسة في الحيز خلف الصفاق خارج الأعضاء الأساسية. يفيد التصوير بالأشعة فوق الصوتية والتصوير بالرنين المغناطيسي MRI في استقصاء نوع الكيسة خلف الصفاق، إلا أن الجراحة تعتبر حجر الأساس في تأكيد التشخيص كما أنها الخيار العلاجي الأفضل.

#### ABSTRACT

Retroperitoneal cysts are uncommon, with an estimated incidence of 1/5750 to 1/250.000. We found a case of a 54<sup>th</sup> years old female in Al-Karama Teaching Hospital with sensation of mild left lower abdominal pain colicky in nature with mild backache, ten days duration. No dysuria, normal bowel motion. On physical examination we palpated a fixed mass in the left lateral side of abdomen, ultrasound, and CT-scan were done, first we thought it is probably a mesenteric cyst but this cyst was fixed not mobile in nature. During the operation we found a retroperitoneal cyst at the lateral side of sigmoid colon and extend posterior to the descending colon. The cyst arising within the retroperitoneum outside the major organs. CT scan, and MRI might help in investigation of a retroperitoneal cyst, but surgery is the keystone in confirming the diagnosis, and surgery remains the best treatment option.

#### INTRODUCTION

Retroperitoneal cysts (RPCs) are uncommon with an estimated incidence of 1/5750 to 1/250.000.<sup>1</sup>

Approximately one third of patients with retroperitoneal cysts are asymptomatic and the cyst is found incidentally. The cyst can grow to a considerable size before becoming symptomatic. CT scan might help in confirming the diagnosis, and surgery remains the best treatment option.

Retroperitoneal cystic masses, which arise within the retroperitoneal space but outside the major organs within that compartment, are uncommon. However, the widespread use of computed tomography (CT) for evaluating abdominal and retroperitoneal diseases increased the detection rate of retroperitoneal cystic lesions. Because the clinical implications of, and

\*Mohammed Hillu Surriah, CABS, General Surgery Specialist in Al-Karama Teaching Hospital, Baghdad, Iraq. E-mail: drmohammedhs@yahoo.com



therapeutic strategies for retroperitoneal cystic masses vary depending on the cause, the ability to noninvasively differentiate between cystic masses is important.

Computed tomography (CT) is ideal for the assessment of retroperitoneal disease because it provides discrete sectional images of the organs and retroperitoneal compartments.

Some case reports of different types of retroperitoneal cystic masses have been published; to our knowledge, however, no large series focusing on retroperitoneal cystic masses has been reported. Furthermore, many overlapping characteristics have been shown to exist among the various retroperitoneal cystic masses, which has led to a long list of disease entities in the differential diagnosis.

In some cases, however, familiarity with the most relevant radiologic features, in combination with clinical information, allows adequate lesion characterization. In this article, we review the relevant literature and discuss the CT and clinical features as well as the histopathologic appearances of different types of retroperitoneal cystic masses. These masses are divided into neoplastic (cystic lymphangioma, mucinous cystadenoma, cystic teratoma, cystic mesothelioma, Mullerian cyst, epidermoid cyst, tailgut cyst, pseudomyxoma retroperitonei, perianal mucinous carcinoma) and non-neoplastic (pancreatic

pseudocyst, non-pancreatic pseudocyst, lymphocele, urinoma, hematoma) lesions.

### CASE PRESENTATION

A 54 year-old woman presented to our surgical clinic in Al-Karama Teaching Hospital with a left-sided abdominal pain which had been present for ten days duration with sensation of fullness of lower abdomen.

She also complained of feeling of stretching of abdomen particularly during squatting position and mild back pain. There was no history of fever, loss of appetite, no change in bowel habit or gross weight loss, and no evidence of urinary tract symptoms or pressure on adjacent structures. Furthermore, there was no history of trauma.

She had previous history of DM, hypertension and ischemic heart disease on oral hypoglycemic agents and antihypertensive drugs.

On physical examination there was large lump about (14X7X5) cm size in the left side of abdomen fixed not mobile, and not tender, well defined edges, smooth surface, not pulsatile, dull on percussion. No other significant sign.

**Investigations:** Routine laboratory tests {Full blood count (FBC), General urine examination (GUE)}



Figure 1. Axial CT-scan with intravenous contrast enhancement showed large regular cystic mass in left side of abdomen.

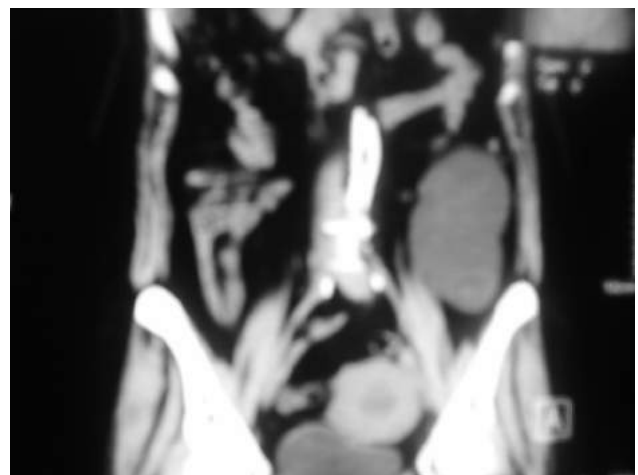


Figure 2. Coronal CT-scan section with intravenous contrast enhancement showed thin walled large cystic structure in the left lateral side of abdomen.

within normal limits. Fasting blood sugar (FBS) about 160 mg/dl, and all another laboratory tests were normal, including C-reactive protein, leukocyte count, and Echinococcus serology. Chest X-ray (CXR) was normal. US and CT-scan show thin walled large cystic mass (13.6X6.7X5.8) cm filled left (middle and lower) abdomen, contain few tiny echogenic patches, not solid component, not vascular on CDI, it is away from left ovary, and probably a mesenteric cyst. No other abdominal or pelvic mass, no gross LAP, no ascites or pelvic collection. No obvious pathological bowel loop can be detected by US or CT-scan.

**Operation:** The patient was operated on 30<sup>th</sup> of September 2013, under general anaesthesia, in supine position, lower mid-line incision was performed. Sigmoid colon delivered medially and outside of the midline incision, we found large cystic mass not related to sigmoid mesentery but lateral to it and extended under the left colon as in the Figure 3. Dissection has been done and the large cystic mass was excised completely about (14X7X6) cm in size, and not related to the major retroperitoneal organs, no other abdominal or pelvic mass, no gross LAP. The specimen sent for histopathology as in the Figure 5.

**Histopathological examination: (1) Gross exam:** One piece of tissue cystic like structure measure about (14x7x6) cm, cut section, soft, clear fluid as



Figure 3. Showed large cystic mass not related to sigmoid mesentery but lateral to it and extended under the left colon, after delivering of sigmoid colon outside of incision.

in the Figure 5.

**(2) Microscopical exam:** Multiple pieces of tissues showed cyst lined by flat epithelia, no granuloma, no malignancy as in the Figure 6.

## DISCUSSION

Based on embryologic origin and histological differentiation, RPCs are classified into: (a): Urogenital. (b): Mesocolic; (c): Cysts arising in cell inclusions; (d): Traumatic; (e): Parasitic and (f): Lymphatic.<sup>1,2</sup>

Only those cysts that lie in the retroperitoneum without connection with any adult anatomical structure, except by areolar tissue, are included in this group of cysts.<sup>3</sup>

The majority of urogenital cysts occur near the kidney, behind the colon, and near the head or tail of the pancreas. They arise from the vestiges of the embryonic urogenital apparatus and can be classified into pronephric, mesonephric, metanephric, and mullerian. When these cysts are exposed and seen in situ, they appear bluish thin-walled cysts and rather flabby with no visible vessels in their walls, and when removed, they are translucent and lose their bluish tinge.

They have no pedicle and no connections apart from the areolar tissues with the surrounding structures.



Figure 4. Showed deliver of the large cyst from the incision.

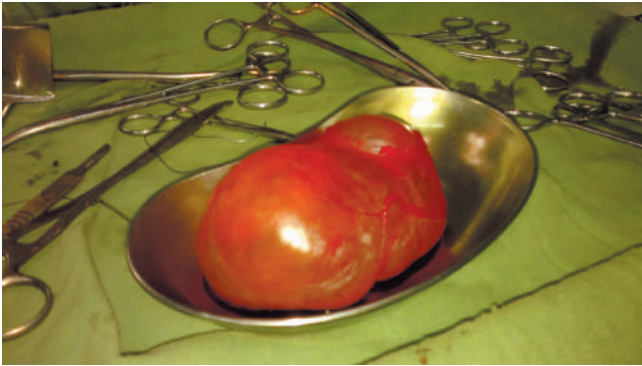


Figure 5. Complete excision of large cystic mass.

When opened, they have a smooth, glistening lining membrane; are single, not multilocular; and contain a clear serous fluid of low specific gravity in which there is occasionally cholesterol. Under the microscope, the wall is thin and consists of a cellular fibrous tissue usually lined by a low columnar epithelium, or cubical and rarely flattened.<sup>2</sup>

The lymphatic cysts are subdivided into those formed in the lymphatics returning from the intestine and known as chylous cysts, and those arising in the lymphatic field behind the peritoneum and not connected with the intestine and are analogous in their origin to the single cystic lymphangioma seen in the head and neck.<sup>2</sup>

They are unilocular or multilocular cysts containing clear or milky fluid and lined with a single layer of flattened endothelium.<sup>4</sup> Mesocolic are found only in the

area between ascending and descending colon and below the transverse mesocolon, anterior to the spermatic or ovarian vessels, and are composed of a fibrous wall lined by a delicate flattened epithelium.<sup>2</sup>

Cysts arising in cell inclusions such as dermoid cysts are not found infrequently in the retroperitoneum, have thick walls and usually filled with sebaceous material and hair.<sup>2</sup>

Traumatic blood cysts may be due to haematoma resulting from an injury, ruptured abdominal aortic aneurysm, anticoagulant therapy, or blood dyscrasia, and they usually present as an emergency.<sup>4,2</sup> If the haematoma is not large enough, the development of a cyst is a well-recognised result.<sup>2</sup>

Parasitic cysts such as hydatid cysts are not infrequent in the retroperitoneal space. They may reach this location by the blood stream, by transcoelomic implantation after the rupture of a cyst in the liver, or by penetrating the intestinal wall.<sup>2</sup>

The complete differential diagnoses of retroperitoneal cysts in males and females is included.

There are no pathognomonic signs or symptoms for RPCs, and in approximately one third of patients, the cyst is found incidentally.<sup>3,5</sup>

Two thirds of patients present with an abdominal

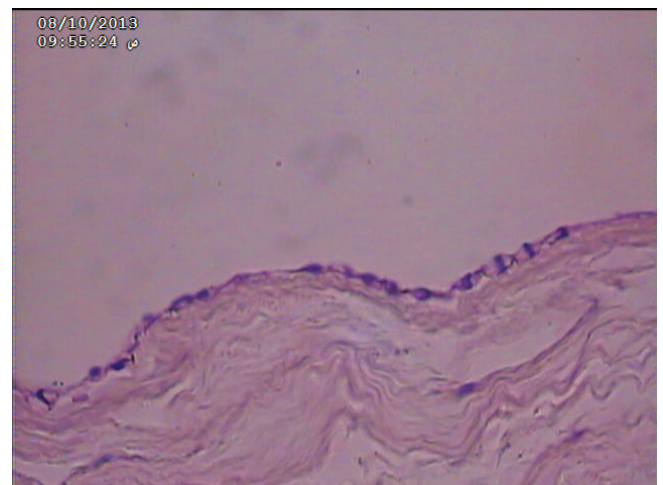
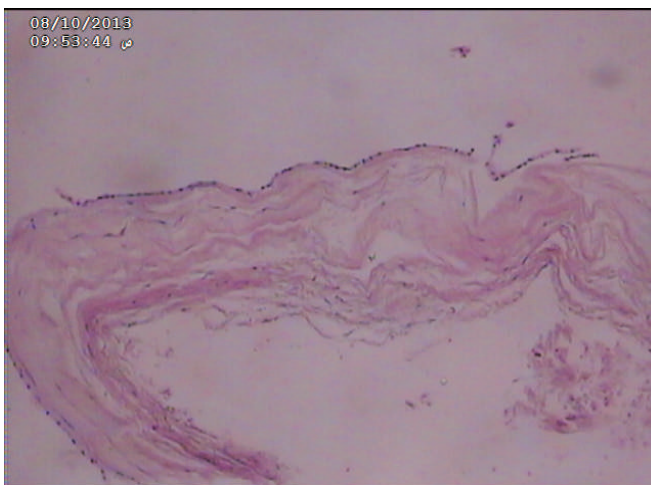


Figure 6. Histopathological features showed cyst lined by flat epithelia, no granuloma, no malignancy.



mass or chronic abdominal symptoms, most of them are omental in origin.<sup>3</sup> Other symptoms include back pain, referred pain to the lower limbs, oedema of the lower limbs, weight loss or fever.<sup>6,7</sup> The mass tend to be mobile in a transverse plane, or in all directions when the cyst is omental. More commonly, only a soft tissue mass with displacement of the bowel is seen.<sup>3</sup>

CT is ideal for assessing RPCs because it provides discrete sectional images of the organs and retroperitoneal compartments, and in some case, familiarity with the most relevant radiologic features, in combination with clinical information, allows adequate lesion characterization.<sup>4</sup>

Mullerian cyst, for example, manifest as a unilocular or multilocular thin-walled cyst containing clear fluid, and clinical history may help differentiate it from other retroperitoneal masses as it is more common in obese patients with menstrual irregularities.<sup>4</sup>

A mature teratoma manifests as a complex mass containing a well-circumscribed fluid component, adipose tissue, and calcification. The presence of hypoattenuating fat within the cyst is considered highly suggestive of this cyst. The CT appearance of a retroperitoneal haematoma depends on the time elapsed between the traumatic event and imaging. Acute or subacute haematoma has a higher attenuation value than pure fluid due to clot formation. However, chronic haematoma has decreased attenuation because of the breakdown of blood products.<sup>4</sup>

Cystic lymphangioma typically appears as a large, thin-walled, multiseptate cystic mass. Its attenuation values vary from that of fluid to that of fat. An elongated shape and a crossing from one retroperitoneal compartment to an adjacent one are characteristic of the mass, and calcification of the wall is rare.<sup>4</sup>

Symptomatic cysts should be enucleated or excised, while preserving the surrounding vital structures. At times, the cyst can be marsupialised or drained if surgical enucleation is difficult or the cyst is infected.<sup>8</sup> However, draining the cyst usually result in a recurrence. They also required marsupialisation more often.

Concerning our patient; the diagnosis was done

incidentally from the intra-operative finding, pre-operative we suspected mesenteric cyst (which characterized by smooth, mobile, spherical swelling in the centre of the abdomen, and it moves freely at right- angles to the line of the root of the mesentery, it is dull to percussion<sup>9</sup>), while in our patient, the physical examination show large fixed mass not mobile and this in contrast to mesenteric cyst which is mobile [A mesenteric cyst moves freely at right angle to the attachment of the mesentery (Tillaux's sign)<sup>10</sup>].

CT-scan, abdominal ultrasound, and MRI all have been used to evaluate patients with mesenteric cysts. [Each of the afore-mentioned imaging modalities reveals a cystic structure without a solid in the central abdomen<sup>11</sup>], while in our patient the cystic structure found in the left lateral side of abdomen (peripheral of the abdomen) as in Figure 1,2.

## CONCLUSIONS

Retroperitoneal cysts are very rare, and most of the time they are discovered incidentally. Patients may be asymptomatic or present with abdominal pain, referred pain to the legs or weight loss. CT scan might help in confirming the diagnosis, but surgery is the keystone in confirming the diagnosis, and surgery remains the best treatment option. This case is very rare and very educational as it highlights an unusual presentation of a benign retroperitoneal cyst.

## RECOMMENDATIONS

Special thanks to the histopathological unit in the Al-Karama Teaching Hospital and in particular Dr. Tariq Doham Tawfiq pathological tissue specialist Dr. Reem Tawfiq the practice of tissue satisfactory for their cooperation in reading and photography of the specimen.

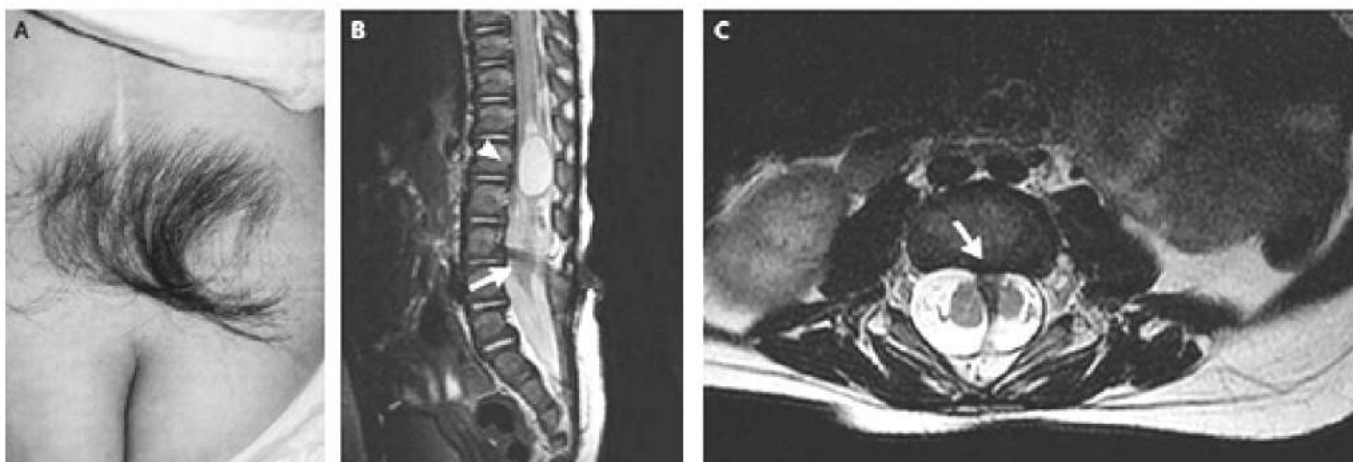
## REFERENCES

1. Guile M, Fagan M, Simopolous A, et al. Retroperitoneal cyst of Mullerian origin: A case report and review of the literature. *J Pelvic Med Surg* 2007;13(3):149-52.
2. Handfield-Jones R. Retroperitoneal cysts: Their pathology, diagnosis and treatment. *BJS* 1942;9-134.



3. Felix Edward L, Wood Donald K, Das Gupta Tapas K, et al. Tumours of the retroperitoneum. *Cancer* 1981;6(1):1-47.
4. Yang D, Jung D, Kim H, et al. Retroperitoneal cystic masses: CT, clinical and pathological findings and literature review. *Radiographics* 2004;25(5):1353-65.
5. Kurtz R, Heimann T, Beck R, et al. Mesenteric and retroperitoneal cysts. *Ann Surg* 1986;203(1):109-12.
6. Kazumasa H, Tomonori Y, Yasuhiro S, et al. CT evaluation of primary benign retroperitoneal tumour. *Diagn Radiol* 1994;12(3):115-20.
7. Eiichi K, Yasuaki N, Takeki I. Immunohistochemical analysis of retroperitoneal Mullerian cyst. *Human Pathol* 2003;34(2):194-8.
8. Ravo B, Metwally N, Pai B, et al. Developmental retroperitoneal cysts of the pelvis. A review. *Dis Col Rect* 1987;30(7):559-64.
9. Browse NL, Black J, Burnand KG, et al. Mesenteric cysts. Browse's introduction to the symptoms and signs of surgical disease. 4th ed. London: Hodder Arnold; 2005. p. 424.
10. Williams NS, Bulstrode CJK, O'Connell PR. A mesenteric cyst. *Bailey & Love's; Short practice of surgery*. 26th ed. CRC Press Taylor & Francis Group; 2013. p. 984.
11. Brunicaudi FC, Andersen DK, Billiar TR, et al. Mesenteric Cysts. In: *Schwartz's principles of surgery*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2010. p. 1277.

## Medical Case



### Occult Spinal Dysraphism

#### خلل التقاء نخاعي خفي

A 3-year-old girl was referred for the removal of excess hair on the back, which had been present since birth, for cosmetic reasons. The physical examination revealed a tuft of coarse, dark hair in the midline of the back just above the natal cleft (Panel A). Her history revealed leakage of clear fluid from the hypertrichotic region since birth. At that time, magnetic resonance imaging had shown syringomyelia at L1 (Panel B, arrowhead), diastematomyelia with bony spurs at L3 and L4 (Panel C, arrow), and tethered cord and low-lying conus medullaris at L5 (Panel B, arrow). At the age of 4 days, the patient had undergone repair of leakage of cerebrospinal fluid, and at 7 months of age, she had undergone drainage of the syrinx, release of tethered cord, and removal of bony spurs to repair the diastematomyelia. In the 3-year follow-up after surgery, the patient had had no leakage of cerebrospinal fluid, no urinary or stool incontinence, no difficulty in walking, and no developmental delay. The histopathological examination of a specimen of cerebrospinal fluid that had been obtained during the first surgery was compatible with meningocele. A patch of hair in the lower back may be a cutaneous marker of spinal dysraphism and should prompt consideration of underlying spinal abnormalities to prevent neurologic sequelae. The parents were informed about the laser technique for removing excess hair when the child is old enough to cooperate with the procedure.

حولت طفلة في الثالثة من العمر لإزالة كمية من الشعر الزائد في ناحية الظهر موجودة منذ الولادة وذلك لغايات تجميلية. أظهر الفحص الفيزيائي وجود خصلة من الشعر الخشن الداكن اللون على الخط المتوسط من الظهر فوق منطقة الأخدود الإليوي (الشكل A). بينت

القصة المرضية حدوث تسرب لسائل رائق من المنطقة مفرطة الشعر منذ الولادة، حيث أظهر التصوير بالرنين المغناطيسي MRI المجري حينها وجود تكهف في النخاع في المستوى L1 (رأس السهم في الشكل B)، تضاعف في النخاع (افتراق نخاع) مع مناقير عظمية في المستويات L3 و L4 (السهم في الشكل C)، وحبل مستدق مع مخروط نخاعي منخفض التوضع في المستوى L5 (السهم في الشكل B). خضعت المريضة بعمر 4 أيام لإصلاح موضوع تسرب السائل الدماغي الشوكي، وبعمر 7 أشهر تم إزالة التكهف وتحرير الحبل المستدق المنضغط وإزالة المناكير العظمية لإصلاح تضاعف النخاع. لم يلاحظ لدى المريضة في زيارة المتابعة بعد 3 سنوات من الجراحة وجود تسرب للسائل الدماغي الشوكي، كما لم يلاحظ لديها سلس بولي أو برازي، أو صعوبة في المشي أو تأخر تطوري. أظهر الفحص النسيجي المرضي لعينة من السائل الدماغي الشوكي التي أخذت خلال الجراحة الأولى نتائج تتوافق مع القيلة السحائية. إن وجود بقعة من الشعر في منطقة أسفل الظهر قد يمثل علامة جلدية لحالة خلل الرفاء (خلل الالتقاء) الشوكي، حيث يجب أن توجه للتفكير بوجود شذوذاً في الحبل الشوكي وضرورة البحث عنها للحد من العقابيل العصبية اللاحقة. تم اقتراح تقنية الليزر لإزالة الشعر الزائد لدى المريضة عندما تصل لسن مناسب للتعاون خلال إجراء هذه المعالجة.

.....  
Hsien-Yi Chiu, M.D., National Taiwan University Hospital, Hsin-Chu, Taiwan

Yi-Hua Liao, M.D., Ph.D., National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan

N Engl J Med 2014; 370:466, January 30, 2014. Images in Clinical Medicine

Prepared and translated by Samir Aldalati, MD

## Medical Case



### Osteomalacia

#### تلين العظام

A 45-year-old woman presented with a 3-month history of generalized body pains that were nonresponsive to analgesic agents. Along with low back pain, she had progressive difficulty in getting up from sitting and supine positions and in walking. There was no history of trauma or any medication intake. She is an orthodox Muslim woman who wears a black veil outdoors and is completely covered, with little exposure to the sun, even in her courtyard. On examination, she had a waddling gait with painful movements of both thighs. The serum calcium level was 8.4 mg per deciliter (2.1 mmol per liter) (reference range, 8.0 to 10.4 mg per deciliter [2.0 to 2.6 mmol per liter]), the phosphate level 1.5 mg per deciliter (0.5 mmol per liter) (reference range, 2.5 to 4.5 mg per deciliter [0.8 to 1.5 mmol per liter]), the alkaline phosphatase level 916 U per liter (reference range, 30 to 120), and the 25-hydroxyvitamin D level 9 nmol per liter (reference range, 18 to 100). An anteroposterior radiograph of the pelvis showed an undisplaced transverse fracture of the shaft of both femurs (Panel A). The patient was treated with therapeutic doses of calcium and vitamin D supplements. After 3 weeks, her symptoms had improved substantially, and she walked with minimal pain. Blood tests showed an increase in the phosphate level to 3.0 mg per deciliter (1.0 mmol per liter) and a decrease in the alkaline phosphatase level to 418 U per liter. A follow-up radiograph showed healed fractures (Panel B). Patients with osteomalacia may present



with generalized osteopenia. A radiographic study may show cortical stress fractures, often called Looser zones or pseudofractures, which are seen as bilateral, symmetric, radiolucent lines in the bone cortex perpendicular to the long axis. Looser zones contain fibrous tissue and poorly mineralized callus and are often found on the ribs, the femoral neck, the pubic rami, and the axillary margins of the scapulae.

عانت امرأة عمرها 45 سنة من آلام معممة في الجسم منذ 3 أشهر دون استجابة للمعالجة بالمسكنات. ونتيجة للألم في أسفل الظهر فقد عانت المريضة من صعوبة متزايدة في النهوض من وضعية الجلوس والاستلقاء مع صعوبة في المشي. ليس لدى المريضة قصة رض أو تناول لأية أدوية. المريضة مسلمة ملتزمة ترتدي خمار أسود عند خروجها من المنزل كما أنها تستر جسمها بالكامل بحيث تتعرض بشكل قليل للشمس حتى في ساحة منزلها. لوحظ بالفحص مشية متهادية مع ألم لدى تحريك كل من الفخذين عند المريضة. بلغ مستوى الكالسيوم في المصل 8.4 ملغ/دل (2.1 ممول/ل) (القيمة المرجعية 8.0-10.4 ملغ/دل، 2.0-2.6 ممول/ل)، مستوى الفوسفور 1.5 ملغ/دل (0.5 ممول/ل) (القيمة المرجعية 2.5-4.5 ملغ/دل، 0.8-1.5 ممول/ل)، الفوسفاتاز القلوية 916 وحدة/ل (القيمة المرجعية 30-120)، ومستوى 25-هيدروكسي فيتامين D 9 نانومول/ل (القيمة المرجعية 18-100). أجريت صورة شعاعية أمامية خلفية للحوض أظهرت وجود كسر معترض غير متبدل في جسم عظم الفخذ (الصورة A). تمت معالجة المريضة بجرعات علاجية من الكالسيوم والفيتامين D. لوحظ بعد 3 أسابيع تحسن كبير في الأعراض لدى المريضة، كما أنها مشيت بألم خفيف. أظهرت الاختبارات الدموية تزايد في مستوى الفوسفور إلى 3.0 ملغ/دل (1.0 ممول/ل) وتراجع مستويات الفوسفاتاز القلوية إلى 418 وحدة/ل. أظهرت الصورة الشعاعية للحوض في فترة المتابعة شفاء الكسور الملاحظة سابقاً في الفخذ (الصورة B). تتظاهر حالات تلين العظام بنقص عظمي معمم، كما تظهر الصورة الشعاعية كسور قشرية جهدية تدعى عادة بمناطق Looser أو الكسور الكاذبة والتي تلاحظ على شكل خطوط شفافة للأشعة ثنائية الجانب، متناظرة في القشر العظمي عمودية على المحور الطولي للعظم. تتضمن مناطق Looser نسيجاً ليفياً ودشيداً عظمية قليل التمعدن، وتوجد عادة في الأضلاع، عنق الفخذ، الوصل العاني والحواف الإبطية من عظم الكتف.

Vishnu V. Reddy Munagala, M.D.

Vizag Rheumatology and Immunology Centre, Visakhapatnam, India

Vaishali Tomar, M.D.

Vijaya Medical Centre, Visakhapatnam, India

N Engl J Med 2014; 370:e10 February 6, 2014. Images in Clinical Medicine

Prepared and translated by Samir Aldalati, MD

## Selected Abstracts

### Public Health.....(P64)

\*Effect of ear acupressure on acute postpartum perineal pain.

### Pediatrics.....(P65)

\*Outcome of antimicrobial therapy of pediatric urinary tract infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing enterobacteriaceae.

\*Nocturnal hypoxemia in children and adolescents with cystic fibrosis.

\*Food diversity in infancy and the risk of childhood asthma and allergies.

\*Glomerular filtration rate and urine osmolality in unilateral ureteropelvic junction obstruction.

\*Zinc mono-therapy in pre-symptomatic Chinese children with Wilson disease.

### Obstetrics And Gynecology.....(P69)

\*Hysteroscopic and laparoscopic management of uterine defects on previous cesarean delivery scars.

\*3D pelvic floor ultrasound findings and severity of anal incontinence.

\*Diagnosis of pelvic inflammatory disease (PID): intra-operative findings and comparison of vaginal and intra-abdominal cultures.

\*N-butyl cyanoacrylate is very effective for massive haemorrhage during the perinatal period.

\*Dietary fat intake and risk of epithelial ovarian cancer by tumour histology.

### Surgery.....(P74)

\*Medically refractory gastroesophageal reflux disease in the obese: what is the best surgical approach?

\*Parathyroid surgery in the elderly: should minimally invasive surgery be abandoned?

\*Extending the indications for primary nerve surgery in obstetrical brachial plexus palsy.

\*Age at diagnosis predicts local recurrence in women treated with breast-conserving surgery and postoperative radiation therapy for ductal carcinoma in situ.

\*Comparing results of clinical versus ultrasonographic examination in developmental dysplasia of hip.

### Pulmonary Diseases.....(P79)

\*The effect of positive expiratory pressure (PEP) therapy on symptoms, quality of life and incidence of re-exacerbation in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.

### Cardiovascular Diseases.....(P80)

\*Elevated frequencies of circulating th22 cell in addition to th17 cell and th17/th1 cell in patients with acute coronary

syndrome.

\*Plasma Granzyme B in ST elevation myocardial infarction versus non-ST elevation acute coronary syndrome.

### Gastroenterology.....(P82)

\*Use of thiopurines and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel diseases.

\*Proton pump inhibitor therapy and potential long-term harm.

### Neurology.....(P84)

\*Randomized trial of IV valproate vs metoclopramide vs ketorolac for acute migraine.

### Rheumatology And Orthopedics.....(P85)

\*Activated IL-22 pathway occurs in the muscle tissues of patients with polymyositis or dermatomyositis and is correlated with disease activity.

### Endocrinology.....(P86)

\*The effects of green tea consumption on metabolic and anthropometric indices in patients with type 2 diabetes.

\*Serum vitamin-D predicts insulin resistance in individuals with prediabetes.

### Allergic And Immunologic Diseases.....(P88)

\*Peanut, milk, and wheat intake during pregnancy is associated with reduced allergy and asthma in children.

### Hematology And Oncology.....(P89)

\*Tumor-stroma ratio is an independent predictor for survival in early cervical carcinoma.

\*Diagnostic value of preoperative serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 in colorectal cancer.

### Urology And Nephrology.....(P91)

\*Association of serum calcium with level of blood pressure in type 2 diabetic patients.

### Psychiatry.....(P92)

\*Pharmacologic treatment of depression in the elderly.

### Dermatology.....(P93)

\*Effectiveness and safety of topical emollients in the treatment of PUVA-induced pruritus.

### Ophthalmology.....(P94)

\*Relation of smoking, drinking, and physical activity to changes in vision over a 20-year period.

\*Intravitreal fasudil combined with bevacizumab for treatment of refractory diabetic macular edema.

### Anaesthesia And Intensive Care Medicine.....(P96)

\*Shoulder-tip pain during cesarean section under combined spinal-epidural anesthesia.

### Otorhinolaryngology.....(P97)

\*High-dose amoxicillin with clavulanate for the treatment of acute otitis media in children.

## Public Health

### صحة عامة

#### Effect of ear acupressure on acute postpartum perineal pain

#### تأثير الضغط الإبري في الأذن على الألم العجاني الحاد بعد الولادة

Kwan WS, et al.

J Clin Nurs 2013 Nov 28.

**Objectives:** To explore the effect of ear acupressure in relieving perineal pain in women during the first 48 hours after delivery.

**Background:** Perineal pain is a common problem during postpartum, and different treatment modalities have been used for relief. Ear acupressure has been reported to have possible benefit on relieving acute postpartum perineal pain.

**Design:** This study was designed as a prospective, randomised controlled trial.

**Method:** Chinese women with a singleton vertex foetus at the gestation of 37 weeks or above were recruited. One hundred and twenty six and 130 women were randomized into the intervention and control groups, respectively. Women in the intervention group received application of tapes and seeds on four designated acupressure points on both ears, while women in the control group received tapes on four irrelevant points. Both groups were instructed to stimulate the points in a similar fashion. Pain perception was assessed by the Verbal Descriptive Pain Scale and the Visual Analogue Scale, and the consumption of analgesics was also reviewed.

**Results:** No significant difference in perineal pain perception between the groups was observed in Verbal Descriptive Pain Scale. Although the mean Visual Analogue Scale and the accumulative mean consumption of paracetamol were generally lower in the intervention group, statistical significance was not reached.

**Conclusions:** There is no evidence so far to conclude that ear acupressure can effectively relieve perineal pain based on the statistical results. Further research is suggested to explore whether the effectiveness of pain relief is affected by the frequency and duration of acupressure point stimulation.

**هدف البحث:** استقصاء تأثير الضغط الإبري في الأذن في تخفيف الألم العجاني عند النساء خلال الساعات 48 الأولى بعد الولادة.  
**خلفية البحث:** يعتبر الألم العجاني إحدى المشاكل الشائعة خلال فترة النفاس، وقد تم استخدام أساليب علاجية مختلفة في تدبير هذه الحالة. تم إيراد وجود فائدة محتملة للمعالجة بالضغط الإبري في الأذن في تخفيف الألم العجاني الحاد بعد الولادة.  
**نمط البحث:** دراسة مستقبلية عشوائية مضبوطة.

**طرق البحث:** شملت الدراسة مجموعة من النساء الصينيات بحالات حمل مفرد وبمجيء قمي بعمر حمل 37 أسبوعاً أو أكثر. تم عشوائياً توزيع 126 و 130 من النساء إلى مجموعة التداخل ومجموعة الشاهد على الترتيب. خضعت النسوة في مجموعة التداخل إلى تطبيق أشرطة وبذور في 4 مواقع محددة للضغط الإبري في كلتا الأذنين، أما النساء في مجموعة الشاهد فقد خضعن إلى تطبيق أشرطة في 4 نقاط عشوائية غير متصلة بالموضوع. طلب من المريضات في كلتا المجموعتين تحريض النقاط المحددة بطريقة متشابهة. تم تقييم إدراك الألم عبر سلم الألم الوصفي اللفظي VDPS وسلم المحاكاة البصرية VAS، كما تمت مراجعة كمية المسكنات المستخدمة في كل مجموعة.

**النتائج:** لم تلاحظ فروقات هامة في إدراك الألم العجاني بين مجموعتي الدراسة على سلم الألم الوصفي اللفظي. ورغم كون متوسط نقاط الألم على سلم المحاكاة البصرية ومتوسط الاستهلاك التراكمي لمسكن paracetamol كانت أخفض بشكل عام لدى مجموعة التداخل، إلا أن الفارق الملاحظ لم يصل لدرجة الأهمية الإحصائية.

**الاستنتاجات:** لم يلاحظ حتى الآن دليل يدعم فكرة وجود فائدة للضغط الإبري في الأذن في تخفيف الألم العجاني وذلك بناءً على النتائج الإحصائية. يجب إجراء المزيد من الأبحاث لاستقصاء مدى تأثير فعالية تخفيف الألم بتواتر ومدة تحريض نقاط الضغط الإبري.

## Pediatrics

### طب الأطفال

#### Outcome of antimicrobial therapy of pediatric urinary tract infections caused by extended-spectrum $\beta$ -lactamase-producing enterobacteriaceae

نتائج المعالجة بالصادات الحيوية في إنتانات السبل البولية  
عند الأطفال الناتجة عن جراثيم الإمعائيات المنتجة للبيتا لاكتاماز واسع الطيف

Lee B, et al.  
Infect Chemother 2013 Dec;45(4):415-21.

**Background:** The purpose of this study was to compare the outcome of carbapenem versus non-carbapenem antimicrobial therapy for pediatric urinary tract infections (UTIs) caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) producing Enterobacteriaceae.

**Materials and methods:** From 2006 to 2011, 42 episodes of UTI caused by ESBL-producing Enterobacteriaceae were diagnosed at Seoul National University Children's Hospital. Patients were grouped according to the antimicrobials they received into a carbapenem group and a non-carbapenem group. Medical records were retrospectively reviewed to assess treatment outcome, time to defervescence after initiation of treatment, and relapse rate.

**Results:** There were 36 children with 42 episodes of UTI caused by ESBL-producing Enterobacteriaceae. Twenty-seven cases (64%) had an underlying urologic disease, 28 (67%) cases were caused by Escherichia coli, and 14 (33%) cases were caused by Klebsiella pneumoniae. Four (10%) cases were treated with carbapenem, 23 cases (55%) were treated with non-carbapenem, and 15 (36%) cases were treated by switching from a carbapenem to a non-carbapenem and vice versa. There was no treatment failure at the time of antimicrobial discontinuation. Between the carbapenem and the non-carbapenem treatment groups, there were no significant differences in bacterial etiology ( $P=0.59$ ), time to defervescence after the initiation of antimicrobials ( $P=0.28$ ), and relapse rate ( $P=0.50$ ). In vitro susceptibility to non-carbapenem antimicrobials did not affect the time to defervescence after the initiation of antimicrobial treatment, and the relapse rate in the non-carbapenem group.

**Conclusions:** This study found no significant difference in the treatment outcome between pediatric patients treated with carbapenem and those treated with non-carbapenem antimicrobials for UTI caused by ESBL-producing Enterobacteriaceae. Therefore, the initially administered non-carbapenem can be maintained in UTI patients showing clinical improvement.

**خلفية البحث:** تهدف هذه الدراسة إلى مقارنة نتائج المعالجة بالصادات الحيوية المتضمنة لدواء carbapenem مع نتائج المعالجات غير المتضمنة له في إنتانات السبل البولية عند الأطفال الناتجة عن جراثيم الإمعائيات Enterobacteriaceae المنتجة للبيتا لاكتاماز واسع الطيف ESBL. **مواد وطرق البحث:** تم خلال الفترة بين عامي 2006 و 2011 تشخيص 42 هجمة من إنتانات السبل البولية الناتجة عن جراثيم الإمعائيات المنتجة للبيتا لاكتاماز واسع الطيف ESBL في مشفى الأطفال التابع لجامعة سيؤول الوطنية. تم تصنيف المرضى تبعاً للصادات الحيوية المعتمدة في المعالجة إلى مجموعة إعطاء carbapenem ومجموعة عدم إعطاء carbapenem. تم بشكلٍ راجع مراجعة السجلات الطبية للمرضى بهدف تقييم نتائج العلاج، المدة المنقضية حتى هبوط الحمى بعد البدء بالعلاج ومعدلات النكس.

**النتائج:** شملت الدراسة 36 طفلاً بمجموع 42 هجمة من هجمات إنتانات السبل البولية الناتجة عن جراثيم الإمعائيات المنتجة للبيتا لاكتاماز واسع الطيف. لوحظ لدى 27 حالة (64%) وجود مرض بولي مستبطن، كما نتجت 28 حالة (67%) عن جراثيم الإشيريشيا الكولونية، 14 حالة (33%) عن جراثيم الكلبسيلا الرئوية. تمت معالجة 4 حالات (10%) بعقار carbapenem، بينما عولجت 23 حالة (55%) دون استخدام هذا العقار، في حين



عولجت 15 حالة بالانتقال من المعالجة بعقار carbapenem إلى معالجة لا تتضمن هذا العقار أو بالعكس. لم يلاحظ وجود حالات فشل في العلاج عند إيقاف الصادات الحيوية، كما لم تلاحظ فروقات هامة في العامل الجرثومي المسبب بين مجموعة استخدام carbapenem ومجموعة عدم استخدامه ( $p=0.59$ )، أو في الوقت المنقضي حتى هبوط الحمى بعد البدء بالعلاج بالصادات الحيوية ( $p=0.28$ )، أو في معدلات النكس ( $p=0.50$ ). لم تؤثر حساسية الجراثيم في الزجاج تجاه الصادات الحيوية غير carbapenem على الزمن المنقضي حتى هبوط الحمى بعد البدء بالمعالجة أو في معدلات النكس لدى مجموعة عدم استخدام carbapenem.

**الاستنتاجات:** لم يلاحظ من خلال هذه الدراسة وجود فروقات هامة في نتائج المعالجة بين الأطفال المعالجين بـ carbapenem والأطفال غير المعالجين به في إنتانات السبل البولية الناتجة عن جراثيم الإيمعائيات المنتجة لـ ESBL. وبناء على ذلك يمكن الاستمرار بالعلاج البدئي في إنتانات السبل البولية بالصادات دون استخدام carbapenem عند المرضى الذين يظهرون تحسناً سريرياً بالمعالجة.

### Nocturnal hypoxemia in children and adolescents with cystic fibrosis

#### نقص تأكسج الدم الليلي عند الأطفال والمراهقين بحالات التليف الكيسي

Ramos RT, et al.

J Bras Pneumol 2013 Nov-Dec;39(6):667-674.

**Objective:** To determine the prevalence of nocturnal hypoxemia and its association with pulmonary function, nutritional status, sleep macrostructure, and obstructive respiratory events during sleep in a population of clinically stable children and adolescents with cystic fibrosis (CF).

**Methods:** This was a cross-sectional study involving 67 children and adolescents with CF between 2 and 14 years of age. All of the participants underwent polysomnography, and SpO<sub>2</sub> was measured by pulse oximetry. We also evaluated the Shwachman-Kulczycki (S-K) scores, spirometry findings, and nutritional status of the patients.

**Results:** The study involved 67 patients. The mean age of the patients was 8 years. The S-K scores differed significantly between the patients with and without nocturnal hypoxemia, which was defined as an SpO<sub>2</sub> < 90% for more than 5% of the total sleep time ( $73.75 \pm 6.29$  vs.  $86.38 \pm 8.70$ ;  $p < 0.01$ ). Nocturnal hypoxemia correlated with the severity of lung disease, FEV<sub>1</sub> ( $rs = -0.42$ ;  $p = 0.01$ ), FVC ( $rs = -0.46$ ;  $p = 0.01$ ), microarousal index ( $rs = 0.32$ ;  $p = 0.01$ ), and apnea-hypopnea index ( $rs = 0.56$ ;  $p = 0.01$ ).

**Conclusions:** In this sample of patients with CF and mild-to-moderate lung disease, nocturnal oxygenation correlated with the S-K score, spirometry variables, sleep macrostructure variables, and the apnea-hypopnea index.

**هدف البحث:** تحديد انتشار نقص تأكسج الدم الليلي وعلاقته بالوظيفة الرئوية، الحالة التغذوية، مكونات النوم والحوادث التنفسية الانسدادية خلال النوم عند مجموعة من الأطفال والمراهقين بحالات مستقرة سريرياً من التليف الكيسي CF.

**طرق البحث:** تم إجراء دراسة مقطعية مستعرضة شملت 67 من الأطفال والمراهقين من مرضى التليف الكيسي بأعمار بين 2 و 14 سنة. خضع جميع المشاركين إلى تخطيط النوم المتعدد polysomnography، كما تم قياس إشباع الأوكسجين SpO<sub>2</sub> عبر مقياس الأوكسجين النبضي. تم تقييم نقاط Shwachman-Kulczycki، موجودات مقياس التنفس والحالة التغذوية للمرضى.

**النتائج:** شملت الدراسة 67 مريضاً بمتوسط أعمار 8 سنوات. لوحظ وجود اختلاف كبير في نقاط S-K بين المرضى بحالات وجود أو عدم وجود نقص تأكسج دم ليلي والذي عرف بقيمة SpO<sub>2</sub> دون 90% لمدة تفوق 5% من مدة النوم الإجمالية ( $73.75 \pm 6.29$  مقابل  $86.38 \pm 8.70$ ;  $p < 0.01$ ). ارتبط نقص تأكسج الدم الليلي مع شدة الداء الرئوي، قيمة FEV<sub>1</sub> ( $rs = -0.42$ ;  $p = 0.01$ )، FVC ( $rs = -0.46$ ;  $p = 0.01$ )، مؤشر التيقظ الدقيق ( $rs = 0.32$ ;  $p = 0.01$ )، ومؤشر انقطاع التنفس-ضعف التنفس ( $rs = 0.56$ ;  $p = 0.01$ ).

**الاستنتاجات:** لوحظ في هذه العينة من مرضى التليف الكيسي بوجود داء رئوي خفيف إلى متوسط ارتباط التأكسج الليلي مع نقاط S-K، متغيرات مقياس التنفس، متغيرات مكونات النوم الكبرى ومؤشر انقطاع التنفس-ضعف التنفس.

## Food diversity in infancy and the risk of childhood asthma and allergies

### علاقة التنوع الغذائي بمرحلة الرضاعة مع خطر تطور الربو والحالات الأرجية بمرحلة الطفولة

Nwaru BI, et al.

J Allergy Clin Immunol 2014 Jan 25.

**Background:** Recently, the bacterial diversity of the intestinal flora and the diversity of various environmental factors during infancy have been linked to the development of allergies in childhood. Food is an important environmental exposure, but the role of food diversity in the development of asthma and allergies in childhood is poorly defined.

**Objective:** We studied the associations between food diversity during the first year of life and the development of asthma and allergies by age 5 years.

**Methods:** In a Finnish birth cohort we analyzed data on 3142 consecutively born children. We studied food diversity at 3, 4, 6, and 12 months of age. Asthma, wheeze, atopic eczema, and allergic rhinitis were measured by using the International Study of Asthma and Allergies in Childhood questionnaire at age 5 years.

**Results:** By 3 and 4 months of age, food diversity was not associated with any of the allergic end points. By 6 months of age, less food diversity was associated with increased risk of allergic rhinitis but not with the other end points. By 12 months of age, less food diversity was associated with increased risk of any asthma, atopic asthma, wheeze, and allergic rhinitis.

**Conclusion:** Less food diversity during the first year of life might increase the risk of asthma and allergies in childhood. The mechanisms for this association are unclear, but increased dietary antigen exposure might contribute to this link.

**خلفية البحث:** تم مؤخراً الربط بين التنوع في جراثيم الفلورا المعوية وتنوع العوامل البيئية المختلفة خلال فترة الرضاعة وتطور الحالات الأرجية عند الأطفال. يعتبر الطعام من عوامل التعرض البيئية الهامة، إلا أن دور التنوع الغذائي في تطور الربو والحالات الأرجية عند الأطفال ما يزال غامضاً.

**هدف البحث:** تمت دراسة الارتباطات بين التنوع الغذائي خلال السنة الأولى من الحياة مع تطور الربو والحالات الأرجية بعمر 5 سنوات.

**طرق البحث:** تم في عينة أترابية فنلندية تحليل معطيات 3142 من الأطفال. تمت دراسة التنوع الغذائي لديهم بعمر 3، 4، 6 و 12 شهراً. تم قياس وجود ربو، وزيز، أكزيما تأتبية، التهاب أنف أرجي باستخدام استجواب الدراسة الدولية للربو والحالات الأرجية بمرحلة الطفولة ISAAC بعمر 5 سنوات.

**النتائج:** لوحظ بعمر 3 و 4 أشهر عدم وجود علاقة بين التنوع الغذائي وأي من النقاط النهائية الأرجية، بينما لوحظ بعمر 6 سنوات أن قلة التنوع الغذائي ترافقت مع زيادة خطر التهاب الأنف الأرجي فقط دون تأثر النقاط النهائية الأرجية الأخرى. أما بعمر 12 شهراً فقد ترافقت قلة التنوع الغذائي مع زيادة خطر الربو بمختلف أنواعه، الربو التأتبي، الزيز والتهاب الأنف الأرجي.

**الاستنتاجات:** إن قلة التنوع الغذائي خلال السنة الأولى من الحياة يمكن أن تزيد من خطر الربو والحالات الأرجية بفترة الطفولة. ومع أن الآليات الكامنة وراء ذلك ما تزال غير واضحة بعد، إلا أن زيادة التعرض للمستضدات الغذائية قد تساهم في ذلك.

## Glomerular filtration rate and urine osmolality

### in unilateral ureteropelvic junction obstruction

### معدل الرشح الكبيبي وحلوية البول في حالات انسداد الوصل الحويضي الحالب أحادي الجانب

Gheissari A, et al.

Adv Biomed Re 2013 Oct 30;2:78.

**Background:** Renal maldevelopment, interstitial fibrosis, ischemic atrophy, decreased glomerular filtration rate (GFR), and renal blood flow (RBF) are inevitable consequences of chronic kidney obstruction that only partially improve after early intervention. There are only few studies that evaluated urine osmolality in affected kidney and its correlation with short-term outcome.

**Materials and methods:** Thirty patients (age < 1 year) with unilateral ureteropelvic junction obstruction (UUPJO) were enrolled in this study. UUPJO was confirmed using Technetium 99 isotope scans and the patients were indicated to be operated afterward. Urine and blood samples were obtained before, 24, 48, and 72 h after the surgery. The serum level of blood urea nitrogen, creatinine, and glucose were measured. GFR, urine osmolality (measured and calculated), and urine specific gravity were determined too.

**Results:** Cortical thickness of hydronephrotic kidney was significantly increased 6 months after the surgery. GFR was significantly increased 72-h postsurgery compared to before operation. Neither means of calculated nor of measured urine osmolalities were significantly different in various stages. The last calculated urine osmolality (72 h) had significant correlation with the last measured osmolality (72 h);  $r=0.962$ ,  $P=0.0001$ . The last GFR (72 h) had positive significant correlation with GFR before the surgery and GFRs at 24 and 48 h postsurgery. Using regression tests, only the before surgery GFR was the predictor of the last GFR (72 h).

**Cocnclusion:** In UUPJO the measured and calculated urine osmolality of the affected kidney did not differ. In addition, GFR before surgery should be considered as the predictor of the GFR shortly after repair.

**خلفية البحث:** تعتبر حالات سوء التطور الكلوي، التليف الخلالي، ضمور نقص التروية، انخفاض معدل الرشح الكبيبي GFR والجريان الدموي الكلوي من النتائج الحتمية لحالات الانسداد الكلوي المزمن والتي تتحسن بشكل جزئي لدى القيام بالتدخل العلاجي المبكر. توجد دراسات قليلة قامت بتقييم حولية البول في الكلى المتأثرة وعلاقتها بالنتائج قصيرة الأمد للحالة.

**مواد وطرق البحث:** شملت الدراسة 30 طفلاً (بأعمار دون السنة) لديهم انسداد أحادي الجانب في الوصل الحويضي الحالب UUPJO. تم تأكيد تشخيص الحالة عبر المسح الومضاني باستخدام النظير المشع Technetium 99 وتم وضع المرضى على قائمة الجراحة بعد ذلك. تم الحصول على عينات من البول والدم قبل الجراحة وبعدها بـ 24، 48 و 72 ساعة، حيث تم قياس المستويات المصلية من نيتروجين البولة، الكرياتينين والسكر، كما تم قياس معدل الرشح الكبيبي GFR، حولية البول (المحسوبة والمقاسة)، والكثافة النوعية للبول.

**النتائج:** لوحظ حدوث زيادة ملحوظة في سماكة القشر الكلوي في الكلية المصابة بالاستسقاء بعد 6 أشهر من الجراحة، كما سجلت زيادة هامة في معدل الرشح الكبيبي بعد 72 ساعة من الجراحة بالمقارنة مع الحالة ما قبل الجراحة. لم تلاحظ فروقات هامة في متوسط قيمة حولية البول (المقاسة أو المحسوبة) في المراحل المختلفة. لوحظ ارتباط هام بين قيمة حولية البول المحسوبة الأخيرة مع القيمة المقاسة الأخيرة (72 ساعة) ( $r=0.962$ ،  $p=0.0001$ ). تبين وجود علاقة إيجابية بين قيمة معدل الرشح الكبيبي الأخيرة (72 ساعة) والقيمة الملاحظة قبل الجراحة، والقيم الملاحظة بعد 24 و 48 ساعة من الجراحة. تبين من خلال اختبارات التقهقر أن قيمة معدل الرشح الكبيبي قبل الجراحة هي مؤشر تنبؤي للقيمة الأخيرة لمعدل الرشح الكبيبي (72 ساعة).

**الاستنتاجات:** لوحظ في حالات الانسداد أحادي الجانب في الوصل الحويضي الحالب UUPJO عدم وجود اختلاف في حولية البول المحسوبة والمقاسة في الكلية المتأثرة. يجب اعتبار معدل الرشح الكبيبي قبل الجراحة كمؤشر تنبؤي لقيمة معدل الرشح الكبيبي في الفترة الباكزة بعد الإصلاح الجراحي.

### Zinc mono-therapy in pre-symptomatic Chinese children with Wilson disease

المعالجة المفردة بالزنك في حالات داء ويلسون في المرحلة قبل العرضية عند الأطفال الصينيين

Abuduxikuer K, et al.

PLoS One 2014 Jan 24;9(1):e86168.

**Background:** There is no official consensus regarding zinc therapy in pre-symptomatic children with Wilson Disease (WD); more data is needed.

**Objective:** To investigate the safety and efficacy of zinc gluconate therapy for Chinese children with pre-symptomatic WD.

**Methods:** We retrospectively analyzed pre-symptomatic children receiving zinc gluconate in a single Chinese center specialized in pediatric hepatology. Short-term follow-up data on safety and efficacy were presented, and effects of different zinc dosages were compared.

**Results:** 30 children (21 males) aged 2.7 to 16.8 years were followed for up to 4.4 years; 26 (87%) children had abnormal ALT at baseline. Most patients (73%) received higher than the currently recommended dose of elemental zinc. Zinc gluconate significantly reduced mean ALT ( $p<0.0001$ ), AST ( $p<0.0001$ ), GGT ( $p<0.0001$ ) levels after 1 month, and urinary copper excretion after 6 months ( $p<0.0054$ ). Mean direct bilirubin levels dropped significantly at 1 month ( $p=0.0175$ ), 3 months ( $p=0.0010$ ), and 6 months ( $p=0.0036$ ). Serum zinc levels gradually increased and reached a significantly higher level after 6 months ( $p<0.0026$ ), reflecting good compliance with the therapy. Complete blood count parameters did not change throughout the analysis period. 8 children experienced mild and transient gastrointestinal side effects. The higher zinc dose did not affect treatment response and was not associated with different or increased side effects when compared to conventional zinc dose.

**Conclusion:** In our cohort, zinc gluconate therapy for Chinese children with pre-symptomatic WD was effective, and higher initial dose of elemental zinc had the same level of efficacy as the conventional dose.

**خلفية البحث:** لا يوجد حتى الآن إجماع حول دور المعالجة بالزنك في الحالات قبل العرضية من داء ويلسون حيث ما تزال الحاجة موجودة للمزيد من المعطيات.

**هدف البحث:** استقصاء سلامة وفعالية المعالجة بغلوكونات الزنك عند الأطفال الصينيين المصابين بداء ويلسون في المرحلة قبل العرضية. **طرق البحث:** تم بشكلٍ راجع تحليل حالات الأطفال في المرحلة قبل العرضية من داء ويلسون الخاضعين للمعالجة بغلوكونات الزنك في أحد المراكز المتخصصة بأمراض الكبد عند الأطفال في الصين. تم عرض معطيات المتابعة قصيرة الأمد حول السلامة والفعالية ومقارنة تأثيرات الجرعات المختلفة المطبقة من الزنك.

**النتائج:** تمت متابعة 30 طفلاً (21 منهم ذكور) أعمارهم بين 2.7-16.8 سنة لمدة 4.4 سنة، لدى 26 منهم (87%) شذوذات في خميرة ALT الكبدية في الحالة القاعدية. خضع معظم المرضى (73%) لجرعات أكبر من الجرعة الموصى بها من عنصر الزنك. أدى استخدام غلوكونات الزنك إلى انخفاض هام في متوسط مستويات ALT ( $p<0.0001$ )، AST ( $p<0.0001$ ) و GGT ( $p<0.0001$ ) بعد شهر من المعالجة، وانخفاض الإطراح البولي للنحاس بعد 6 أشهر ( $p<0.0054$ ). انخفض متوسط مستويات البيليروبين المباشر بشكلٍ هام بعد مرور شهر ( $p=0.0175$ )، 3 أشهر ( $p=0.0010$ ) و 6 أشهر ( $p=0.0036$ ) من المعالجة. ازدادت مستويات الزنك في المصل تدريجياً ووصلت لمستويات أعلى بشكلٍ ملحوظ بعد 6 أشهر ( $p<0.0026$ ) وهو ما يعكس مطاوعة جيدة على العلاج. لم يحدث تغير في مشعرات تعداد الدم العام خلال فترة المعالجة. عانى 8 أطفال من تأثيرات جانبية معدية معوية خفيفة عابرة. لم تؤثر الجرعات الأعلى من الزنك على الاستجابة العلاجية، كما أنها لم تترافق مع تأثيرات جانبية مختلفة أو أكثر شدة بالمقارنة من الجرعات التقليدية من الزنك.

**الاستنتاجات:** لوحظ في هذه المجموعة الأترابية فعالية المعالجة بغلوكونات الزنك عند الأطفال الصينيين المصابين بداء ويلسون في المرحلة قبل العرضية، كما أن الجرعات البدئية الأعلى من عنصر الزنك أظهرت المستوى نفسه من الفعالية بالمقارنة مع الجرعة التقليدية.

## Obstetrics And Gynecology

### التوليد والأمراض النسائية

#### Hysteroscopic and laparoscopic management of uterine defects on previous cesarean delivery scars

تدبير العيوب الرحمية المتشكلة على ندب العمليات القيصرية السابقة من خلال تنظير الرحم أو تنظير البطن

Li C, et al.

J Perinat Med 2013 Dec 4:1-8.

**Objective:** To examine the treatment of previous cesarean delivery scar defect after cesarean delivery and the feasibility of laparoscopic uterine repair or hysteroscopic scar excision.



**Study design:** A retrospective clinical study that took place from June 2009 to March 2013 and included 41 women who had previously had cesarean deliveries.

**Results:** Seventeen women underwent a laparoscopic approach for the repair of scar diverticula, and 24 women underwent a hysteroscopic resection of fibrotic tissue overhanging underneath the diverticula. Most women remained free of symptoms over a 3- to 16-month follow-up and 6 women became pregnant without pregnancy complications.

**Conclusion:** Women with a history of cesarean delivery combined with irregular perimenstrual bleeding should undergo combined hysteroscopy and ultrasound examination to detect latent scar defects. In diagnosed cases, in those who desired future pregnancies and had a residual myometrial thickness of  $<3.5$  mm or a defect that accounted for  $\geq 50\%$  of the anterior uterine wall, laparoscopic surgical repair was performed with good postoperative anatomic outcomes. Women with residual myometrial thickness of  $\geq 3.5$  mm or a defect that accounted for  $<50\%$  of the anterior uterine wall were treated with hysteroscopic surgery and had a relief of symptoms.

**هدف البحث:** دراسة معالجة عيوب ندب القيصرية السابقة بعد الولادة القيصرية ومدى ملائمة الإصلاح عبر تنظير البطن أو استئصال الندبة عبر تنظير الرحم.

**نمط البحث:** دراسة سريرية راجعة أجريت في الفترة بين حزيران 2009 وأذار 2013 وتضمنت 41 من النساء في سوابقهن ولادة قيصرية سابقة.

**النتائج:** خضعت 17 من النساء لمقاربة عبر تنظير البطن لإصلاح رتج الندبة، كما خضعت 24 من النساء لاستئصال النسيج الليفي الممتد تحت الرتج عبر تنظير الرحم. بقيت معظم النساء بحالة تحرر من الأعراض خلال فترة المتابعة الممتدة بين 3 و 16 شهراً، كما حدث حمل وتطور دون اختلاطات تذكر عند 6 من النساء.

**الاستنتاجات:** يجب على النساء بحالات وجود سوابق ولادة قيصرية مع نزف شاذ قبل الطمث أن يخضعن لتنظير رحم وفحص بالأمواج فوق الصوتية لكشف وجود عيوب كامنة متعلقة بالندب الرحمية. وعند وضع التشخيص يمكن إجراء إصلاح جراحي بتنظير البطن وبناتج تشريحية جيدة بعد الجراحة عند الرغبة بالحمل مستقبلاً، مع وجود سماكة عضلية رحمية متبقية  $>3.5$  ملم أو كون العيب يشكل  $\leq 50\%$  من جدار الرحم الأمامي. أما حالات السماكة العضلية الرحمية  $\leq 3.5$  ملم أو وجود عيب يشكل  $>50\%$  من جدار الرحم الأمامي فتتم معالجتها بالجراحة بتنظير الرحم مع تحقيق تراجع في الأعراض.

### 3D pelvic floor ultrasound findings and severity of anal incontinence

العلاقة بين الموجودات الملاحظة في أرضية الحوض بالتصوير بالأمواج فوق الصوتية

ثلاثي الأبعاد وشدة السلس البرازي

Rostaminia G, et al.  
Int Urogynecol J 2013 Dec 6.

**Introduction and hypothesis:** The aim of our study was to determine the association between the severity of anal incontinence and levator ani deficiency, anal sphincter defects, anorectal angle, and colonic motility abnormalities.

**Methods:** This was a retrospective study. Subjects were categorized into three groups: normal, minor anal incontinence, and major anal incontinence according to their answers to the PFDI-20 questionnaire. 3D endovaginal ultrasound was utilized to assess levator ani muscle and the anorectal angle. Levator ani muscle subdivisions were scored based on avulsion from the pubic bone and muscle thickness, based on our previous work. 3D endoanal ultrasound was utilized to assess anal sphincters. Colonic motility abnormalities were defined as diarrhea, constipation or both.

**Results:** Ninety-seven patients were included in the analysis: 45 with major anal incontinence, 29 with minor anal incontinence, and 23 continent women. On multivariate logistic regression, sphincter defect, anorectal angle, and colonic motility abnormalities were associated with anal incontinence severity. Women with an external anal sphincter defect had a 20.36-fold chance of having severe anal incontinence compared with patients with no defect

(OR=20.36, 95 % CI 5.4, 76.6); those with both defective sphincters had a 102.5-fold chance of having severe anal incontinence (OR 102.5, 95 % CI 10.2, >999). Anorectal angle  $\geq 170^\circ$  was significantly associated with the severity of anal incontinence (OR=4.07, 95% CI 1.53, 10.79), as was the presence of colonic mobility abnormality (OR=5.31, 95 % CI 1.86, 15.19).

**Conclusions:** 3D pelvic floor ultrasound can be an efficient tool for anal incontinence evaluation in women. Anal sphincter defects, colonic motility abnormalities, and anorectal angle were associated with the severity of anal incontinence. While there was a trend toward worsening levator ani deficiency among those with major anal incontinence, this did not reach statistical significance.

**مقدمة وفرضية البحث:** تهدف الدراسة الحالية إلى تحديد العلاقة بين شدة عدم استمساك الشرج وقصور العضلة رافعة الشرج، شذوذات المصرة الشرجية، الزاوية المستقيمة الشرجية والشذوذات في الحركية الكولونية.

**طرق البحث:** تم في دراسة راجعة تصنيف الحالات إلى ثلاث مجموعات: مجموعة الحالات الطبيعية، مجموعة حالات عدم الاستمساك الشرجي الخفيف ومجموعة حالات عدم الاستمساك الشرجي الشديد وذلك تبعاً للأجوبة المسجلة على استجواب PFDI-20. تم إجراء التصوير بالأمواج فوق الصوتية ثلاثي الأبعاد عبر المهبل لتقييم العضلة رافعة الشرج والزاوية المستقيمة الشرجية. تم وضع نقاط للأقسام الفرعية للعضلة رافعة الشرج تبعاً لانفصالها عن عظم الحوض وسماكة العضلة. من جهة أخرى تم إجراء تصوير بالأمواج فوق الصوتية ثلاثي الأبعاد عبر الشرج لتقييم المصبرات الشرجية. عرفت الشذوذات في حركية الكولون بوجود إسهال، إمساك أو كليهما.

**النتائج:** تم تضمين 97 مريضة في التحليل: 45 مريضة بحالة عدم استمساك شرجي شديد و 29 مريضة بحالة عدم استمساك شرجي خفيف و 23 حالة استمساك طبيعي. لوحظ من خلال التقهقر المنطقي متعدد المتغيرات وجود علاقة بين شذوذات المصرة، الزاوية المستقيمة الشرجية وشذوذات حركية الكولون وشدة عدم الاستمساك الشرجي. لوحظ لدى النساء المصابات بشذوذات في المصرة الشرجية الخارجية خطورة 20.36 ضعفاً لتطور سلس برازي شديد بالمقارنة مع حالات عدم وجود شذوذات في المصرة (نسبة الأرجحية 20.36، بفواصل ثقة 95%: 5.4-76.6)، أما حالات وجود شذوذات في كلتا المصرتين الشرجيتين فلديها خطورة 102.5 ضعفاً لحدوث سلس برازي شديد (نسبة الأرجحية 102.5، بفواصل ثقة 95%: 10.2 وحتى <999). ارتبطت الزاوية المستقيمة الشرجية  $\leq 170^\circ$  درجة (نسبة الأرجحية 4.07 بفواصل ثقة 95%: 1.53-10.79) ووجود شذوذات في حركية الكولون (نسبة الأرجحية 5.31 بفواصل ثقة 95%: 1.86-15.19) مع شدة السلس البرازي.

**الاستنتاجات:** يمثل تصوير أرضية الحوض بالأمواج فوق الصوتية ثلاثي الأبعاد أداة فعالة في تقييم حالات السلس البرازي عند النساء. ترتبط شذوذات المصرة الشرجية، شذوذات الحركية الكولونية والزاوية المستقيمة الشرجية مع شدة السلس البرازي. وعلى الرغم من وجود ميل نحو تقاوم قصور العضلة الرافعة للشرج في حالات السلس البرازي الشديد، إلا أن الفارق المسجل لم يصل لدرجة الأهمية الإحصائية.

### Diagnosis of pelvic inflammatory disease (PID): intra-operative findings and comparison of vaginal and intra-abdominal cultures

تشخيص الداء الحوضي الالتهابي: الموجودات الملاحظة خلال الجراحة والمقارنة بين الزرع المهبلي والزرع المأخوذة من داخل البطن

Schindlbeck C, et al.

Arch Gynecol Obstet 2014 Jan 29.

**Introduction:** Pelvic inflammatory disease (PID) is frequent in adolescents and younger women. Diagnosis is usually based on the clinical findings, and the threshold for empiric antibiotic therapy should be low. However, at least in cases of resistance toward therapy or deterioration of symptoms, laparoscopic evaluation can be helpful.

**Methods:** We searched the hospital charts for in-house patients who were treated for PID or tubo-ovarian abscess between 2007 and 2010. In cases with both vaginal and intra-abdominal bacterial cultures, results of those were compared.

**Results:** 73 patients with suspected PID or tubo-ovarian abscess were included. Median patients' age was 40 years (18-88), 18 of 73 (24.7 %) patients had an IUD at the time of consultation. 58 patients underwent laparoscopy or

laparotomy. In 41 patients (70.7 %) tubo-ovarian abscess could be confirmed, four patients had differential gynecologic diagnoses, and two patients appendicitis. In vaginal swabs, most frequent bacteria were *Streptococcus* sp. (28.5%), *Escherichia coli* (22.2%), *Enterococcus faecalis* (15.9%), and *Staphylococcus* sp. (9.5%). In eight patients (11%) *Chlamydia trachomatis* could be found, there was no case of *Neisseria gonorrhea*. In 33 patients both vaginal and abdominal cultures were available. In nine cases (27.3%), identical bacteria could be found, however, 11 cases (33.3%) showed different results.

**Conclusion:** In severe cases of PID, laparoscopic evaluation and taking an intra-abdominal bacterial culture are helpful for the confirmation of diagnosis, accurate microbiologic testing and specific therapy.

**مقدمة:** يعتبر الداء الحوضي الالتهابي PID من الأمراض الشائعة عند المراهقات والنساء اليافعات. يعتمد تشخيص الداء عادةً على الموجودات السريرية، كما يجب على عتبة استخدام الصادات الحيوية التجريبية أن تكون منخفضة. يمكن للتقييم عبر تنظير البطن أن يكون مفيداً في الحالات المقاومة على المعالجة أو في حالات تدهور الأعراض على الأقل.

**طرق البحث:** تم البحث في بيانات المريضات المقبولات في المشفى والمعالجات لحالة داء حوضي التهابي أو خراجة بوقية مبيضية خلال الفترة بين عامي 2007 و 2010. تم في حالات إجراء الزرع المهبلي وزرع العينات المأخوذة من داخل البطن القيام بمقارنة بين نتائج هذه الزرع.

**النتائج:** تم تضمين 73 من حالات الشك بالداء الحوضي الالتهابي أو الخراجة البوقية المبيضية. بلغ وسيط عمر المريضات 40 سنة (18-88 سنة)، لوحظ لدى 18 مريضة من أصل 73 (24.7%) وجود لولب داخل الرحم في وقت إجراء الاستشارة. خضعت 58 مريضة لتنظير بطن أو فتح بطن. تم عند 41 مريضة (70.7%) تأكيد وجود خراجة بوقية مبيضية، كما تم تشخيص حالات نسائية أخرى عند 4 نساء والتهاب زائدة لدى مريضتين. لوحظ بنتائج زرع مسحات المهبل أن الجراثيم الأكثر توارداً هي ذراري العقديات (28.5%)، الإيشيريشيا الكولونية (22.2%)، المكورات العقدية البرازية (15.9%) وذراري العقديات (9.5%). وجدت جراثيم الكلاميديا التراخومية في 8 حالات (11%)، دون وجود أية حالة للنييسيريات البنية. توافرت نتائج زرع المهبل وزرع عينات داخل البطن عند 33 مريضة، حيث لوحظ في 9 حالات (27.3%) نتائج متطابقة لنوع الجرثوم المسبب فيما بينهما، في حين وجدت نتائج مختلفة في 11 حالة (33.3%).

**الاستنتاجات:** لوحظ في الحالات الشديدة من الداء الحوضي الالتهابي أن تقييم الحالة عبر تنظير البطن والحصول على عينات للزرع الجرثومي من داخل البطن يساعد في تأكيد التشخيص وإجراء زرع جرثومية دقيقة وبالتالي وضع المعالجة النوعية للحالة.

### N-butyl cyanoacrylate is very effective for massive haemorrhage during the perinatal period

الفعالية المتميزة لعقار N-butyl cyanoacrylate في حالات النزف الغزير في الفترة المحيطة بالولادة

Igarashi S, et al.

PLoS One 2013 Oct 11;8(10):e77494.

**Objective:** The liquid embolic agent n-butyl cyanoacrylate (NBCA) is a tissue adhesive used as an immediate and permanent embolic agent when mixed with oil-based contrast medium. In this study, the preservation of fertility with TAE using NBCA for massive haemorrhage during pregnancy or the peripartum period and the utility of this therapy were investigated.

**Methods:** Cases from January 2005 to October 2010 in which TAE was performed for massive haemorrhage in pregnant women, particularly during the peripartum period, were investigated.

**Results:** TAE was performed in 27 pregnant women. The embolic agent used was GS only in five cases, NBCA only in 19 cases, and additional embolization with NBCA when the effect with GS was insufficient in three cases, one each of abruptio placentae, cervical pregnancy, and uterine atony. A comparison of mean blood loss when each embolic agent was used for haemostasis showed a significant difference between cases in which GS only was used and cases in which NBCA only was used. In a comparison of mean transfusion volume, a significant difference was seen between cases in which both GS and NBCA were used and cases in which NBCA only was used. In a postoperative follow-up survey, menses resumed in eight patients, including four patients who later became pregnant and three who

delivered.

**Conclusions:** TAE with NBCA, which has an embolic effect unrelated to clotting dysfunction for massive haemorrhage during the peripartum period, is a minimally invasive and very effective treatment method for patients with severe DIC.

**هدف البحث:** يعتبر (NBCA) n-butyl cyanoacrylate عاملاً انصمامياً سائلاً يمثل عامل التصاق نسيجي يستخدم كمادة انصمامية فورية ودائمة لدى مزجه بالمادة الظليلة ذات الأساس الزيتي. سيتم في هذه الورقة دراسة موضوع المحافظة على الخصوبة باستخدام الانصمام النسيجي TAE بمادة NBCA في حالات النزف الغزير خلال الحمل أو الفترة المحيطة بالولادة واستقصاء فائدة هذه المعالجة.

**طرق البحث:** تم خلال الفترة بين كانون الثاني 2005 وتشرين الأول 2010 جمع حالات النسوة الحوامل اللواتي عولجن بالانصمام النسيجي TAE لحالات نزف غزير وخاصة خلال الفترة المحيطة بالولادة.

**النتائج:** تم إجراء معالجة بالانصمام النسيجي عند 27 من الحوامل. تم استخدام عامل الانصمام GS بشكل منفرد في 5 حالات، و NBCA بشكل منفرد في 19 حالة، كما جرى تطبيق انصمام إضافي باستخدام NBCA عند عدم كفاية الانصمام باستخدام GS في 3 حالات (حالة من انفصال المشيمة الباكر، حالة من الحمل العنقي وحالة من عطالة الرحم). وبمقارنة متوسط كمية الدم المفقود في كل من العوامل الانصمامية المستخدمة لتحقيق الإرقاء ظهر وجود فارق هام بين حالات استخدام مادة GS بشكل منفرد وحالات استخدام مادة NBCA بشكل منفرد. أما مقارنة متوسط كمية الدم التي جرى نقلها للمريضات فقد أظهرت وجود فارق هام بين حالات استخدام مادتي GS و NBCA معاً وحالات الاستخدام المنفرد لمادة NBCA. لوحظ بالمتابعة بعد الجراحة عودة الطمث عند 8 مريضات، حدث حمل لاحقاً عند 4 منهن وولادة عند 3.

**الاستنتاجات:** إن تطبيق الانصمام النسيجي بمادة NBCA -والتي تتمتع بتأثير انصمامي غير متعلق بخلل وظيفة التخثر- في حالات النزف الغزير خلال الفترة المحيطة بالولادة يعتبر طريقة علاجية قليلة الغزو وعالية الفعالية عند مريضات الحالات الشديدة من التخثر المنتشر داخل الأوعية DIC.

### Dietary fat intake and risk of epithelial ovarian cancer by tumour histology

#### العلاقة بين محتوى الدسم في الغذاء وخطر سرطان المبيض الظهاري من المنظور النسيجي

Merritt MA, et al.

Br J Cancer 2014 Jan 28.

**Background:** Studies of fat intake and epithelial ovarian cancer (EOC) risk have reported inconsistent findings, hence we hypothesised that associations may vary by histologic subtype.

**Methods:** We evaluated fat intake in a New England case-control study including 1872 cases and 1978 population-based controls (1992-2008). Epithelial ovarian cancer risk factors and diet were assessed using a food frequency questionnaire at enrolment. Logistic regression was used to estimate associations between fat intake and EOC risk and polytomous logistic regression was used to test whether associations varied by histologic subtype.

**Results:** We observed a decreased risk of EOC when comparing the highest vs lowest quartiles of intake of omega-3 (odds ratio (OR)=0.79, 95% confidence interval (CI) 0.66-0.96, P-trend=0.01) and omega-6 (OR=0.77, 95% CI 0.64-0.94, P-trend=0.02) and an increased risk with high consumption of trans fat (OR=1.30, 95% CI 1.08-1.57, P-trend=0.002). There was no significant heterogeneity by tumour histologic subtype; however, we observed a strong decreased risk for endometrioid invasive tumours with high intake of omega-3 (quartile (Q) 4 vs Q1, OR=0.58, 95% CI 0.41-0.82, P-trend=0.003).

**Conclusions:** These findings suggest that higher intake of omega-3 may be protective for EOC overall and endometrioid tumours in particular, whereas greater consumption of trans fat may increase risk of EOC overall.

**خلفية البحث:** لقد أظهرت الدراسات التي تمحورت حول محتوى الدسم في الغذاء وسرطان المبيض الظهاري موجودات غير متسقة، وبالتالي فقد افترض وجود تغاير في الترافق فيما بينهما تبعاً للنمط النسيجي الفرعي للورم.

**طرق البحث:** تم تقييم محتوى الدسم في الغذاء في دراسة للحالات والشواهد في New England تضمنت 1872 حالة و1978 من الشواهد بين عامي



1992 و 2008. تم تقييم عوامل الخطورة لسرطان المبيض الظهاري والحمية الغذائية باستخدام استجواب تواتر تناول الغذاء. تم استخدام التقهقر المنطقي لتقدير العلاقات المحتملة بين محتوى الدسم في الغذاء وخطر سرطان المبيض الظهاري، بينما استخدم التقهقر المنطقي المتعدد لاستقصاء مدى اختلاف هذه العلاقات تبعاً للنمط النسيجي الفرعي للورم.

**النتائج:** لوحظ تناقص خطر تطور سرطان المبيض الظهاري لدى المقارنة بين الشريحة الربعية العليا والدنيا لمحتوى الغذاء من حموض omega-3 (نسبة الأرجحية 0.79، وفواصل ثقة 95%: 0.66-0.96، قيمة p للنزوع 0.01) و omega-6 (نسبة الأرجحية 0.77، وفواصل ثقة 95%: -0.66-0.96، قيمة p للنزوع 0.02)، مع زيادة الخطر بالاستهلاك الكبير للدسم المفروقة trans (نسبة الأرجحية 1.30، وفواصل ثقة 95%: 1.08-1.57، قيمة p للنزوع 0.002). لم يلاحظ وجود تغيير هام في الأنماط الفرعية للورم، إلا أنه لوحظ تناقص ملحوظ في الخطر بالنسبة للسرطانة الغازية الشبيهة ببطانة الرحم بزيادة محتوى الغذاء من omega-3 (الشريحة الربعية 4 مقابل 1، نسبة الأرجحية 0.58، وفواصل ثقة 95%: 0.41-0.8، قيمة p للنزوع 0.003).

**الاستنتاجات:** نقترح هذه الموجودات أن زيادة محتوى الغذاء من omega-3 قد يكون لها تأثيرات واقية من سرطان المبيض الظهاري بالإجمال والأورام الشبيهة ببطانة الرحم بشكل خاص، في حين أن زيادة استهلاك الدسم المفروقة قد تزيد من خطر تطور سرطان المبيض الظهاري بشكل إجمالي.

## Surgery

## الجراحة

### Medically refractory gastroesophageal reflux disease in the obese: what is the best surgical approach?

#### المقاربة الجراحية الأفضل في داء القلس المعدي المريئي المعند عند البدنيين

Page MP, et al.

Surg Endosc 2013 Dec 6.

**Background:** Obesity is a recognized risk factor for gastroesophageal reflux disease (GERD). Traditional antireflux surgery (fundoplication) may not be appropriate in the morbidly obese, especially when other effective alternatives exist (bariatric surgery).

**Methods:** A 13-item survey was designed to elicit professional opinions regarding the treatment of medically refractory GERD in obese patients. Members of the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES) were randomly selected and emailed a link to an online survey.

**Results:** A total of 550 surgeons were contacted via email, and 92 (17 %) completed the survey. Of the respondents, 88 % perform laparoscopic antireflux surgery, 63 % perform bariatric surgery, and 59 % perform both. Overall, 77 % completed a minimally invasive surgery fellowship. In response to the question »Would you perform a laparoscopic fundoplication in a patient with medically refractory GERD and a BMI of »X«, surgeons were less likely to offer fundoplication at a higher body mass index (BMI). The majority of respondents felt that laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass was the best option (91%), followed by laparoscopic sleeve gastrectomy (6%). Many had a morbidly obese patient with a primary surgical indication of GERD denied a bariatric procedure by their insurance company (57 %), and 35 % of those surgeons chose to do nothing rather than subject the patient to a fundoplication. Respondents uniformly felt that bariatric surgery should be recognized as a standard surgical option for treating GERD in the obese (96%).

**Conclusion:** When surgical treatment of GERD is indicated in an obese patient, bariatric surgery is the optimal approach, in the opinion of surgeons responding to our survey. Unfortunately, third-party payers often decline to provide benefits for a bariatric procedure for this indication. Additional data is necessary to confirm our belief that the

opinions elicited through this survey are consistent with the standard of care as defined by the medical community.

**خلفية البحث:** تعتبر البدانة عامل خطورة لداء القلس المعدي المريئي GERD. يمكن للجراحة التقليدية المضادة للقلس (ثني قاع المعدة fundoplication) أن تكون غير مناسبة في حالات البدانة المرضية وخاصةً عند وجود خياراتٍ علاجيةٍ بديلةٍ فعالةٍ أخرى (كجراحة البدانة).

**طرق البحث:** تم تصميم نموذج مسحي مكون من 13 بنداً لاستبطاء آراء الخبراء في تدبير الحالات المعقدة على المعالجة الطبية من داء القلس المعدي المريئي عند المرضى البدنيين. تم عشوائياً اختيار أعضاء من الجمعية الأمريكية لأمراض المعدة والأمعاء والجراحة التثنيية SAGES وإرسال رابط المسح الخاص بالدراسة عبر البريد الإلكتروني لتبيان رأيهم عبر الشبكة.

**النتائج:** تم بالإجمال التواصل مع 550 من الجراحين عبر البريد الإلكتروني، حيث أكمل 92 منهم (17%) النموذج المسحي للدراسة. تبين أن 88% من هؤلاء يجرون الجراحة المضادة للقلس عبر تنظير البطن، 63% يجرون جراحة البدانة و 59% يجرون كلتا الجراحتين. أكمل 77% من مجمل الأطباء المستجيبين الزمالة في الجراحة قليلة الغزو. وإجابةً على السؤال المطروح حول إجراء ثني القاع بتنظير البطن في حالات القلس المعقدة على المعالجة الطبية وبمشعر كتلة الجسم BMI يعادل X فقد كان الجراحون أقل ميلاً لاقتراح إجراء عملية ثني القاع بالقيم الأعلى لمشعر كتلة الجسم. كما أظهرت غالبية الأطباء المستجيبين للمسح أن إجراء المجازة المعدية Roux-en-Y بتنظير البطن هي الخيار الأفضل (91%)، يليها استئصال المعدة (الشبيه بالكُم sleeve) بتنظير البطن (6%). ومن بين الكثير من المرضى ذوو البدانة المرضية مع وجود استبطاب لجراحة داء القلس المعدي المريئي فقد تم رفض إجراء جراحة البدانة من قبل شركة التأمين الصحي التابعين لها في 57% من الحالات، وبالتالي فقد توجه 35% من جراحيهم لإجراء ثني القاع كخيار وحيد مطروح لديهم. بين مجمل المشاركين بالمسح (96%) وبشكلٍ متسق أن جراحة البدانة يجب أن تصنف كخيارٍ جراحيٍ معياري في معالجة حالات داء القلس المعدي المريئي عند المرضى البدنيين.

**الاستنتاجات:** يلاحظ عند وجود استبطاب للجراحة عند مرضى داء القلس المعدي المريئي البدنيين أن جراحة البدانة هي المقاربة المثلى المقترحة من قبل الجراحين المشاركين في نموذج المسح في هذه الدراسة. ولكن ولسوء الحظ فإن جهات العناية الصحية الأخرى ترفض غالباً تحمل إجراءات البدانة لهذا الاستبطاب. يجب جمع المزيد من المعطيات لتعزيز اعتقادنا بأن الآراء المستعرضة عبر هذا المسح تتسق بالفعل مع معايير العناية الصحية المعرفة من قبل المؤسسات الصحية.

### Parathyroid surgery in the elderly: should minimally invasive surgery be abandoned?

جراحة جارات الدرق عند الكهول: هل يجب التخلي عن الجراحة قليلة الغزو؟

Mekel M, et al.

Ann Surg Oncol 2013 Dec 4.

**Background:** Single adenoma is the cause of 80 % of primary hyperparathyroidism (PHPT) resulting in wide acceptance of minimally invasive parathyroidectomy (MIP). The incidence of PHPT increases with age. Little information is available regarding the prevalence of multiglandular disease (MGD) in older patients.

**Methods:** The records of 537 patients that underwent parathyroid surgery between January 2005 and October 2012 at two endocrine surgery referral centers were retrospectively reviewed. Comparison was performed between patients younger than 65 and older than 65 years of age. Clinical variables included preoperative laboratories and imaging, extent of neck exploration, number of glands excised, and intraoperative parathyroid hormone levels during surgery.

**Results:** There were 374 (70%) patients in the younger age group (YG) and 163 (30%) patients in the older age group (OG). The mean age was  $50 \pm 0.5$  and  $71 \pm 0.4$  years, respectively. There was no difference between the groups in terms of gender or laboratory results. MGD was significantly more common in the OG (24% vs. 12%;  $p=0.001$ ) and similarly MIP was less commonly completed in the OG (49% vs. 68%;  $p<0.001$ ). Cure rates were comparable between the OG and YG (93% vs. 95%;  $p=0.27$ ). In the OG, patients with MGD had significantly smaller glands as compared to patients with single adenomas in this group ( $331 \pm 67$  vs.  $920 \pm 97$  mg;  $p=0.006$ , respectively).

**Conclusions:** MGD in PHPT was found to be more prevalent in older patients. Planning a bilateral neck exploration should be considered in older patients, especially when a relatively small gland is suggested by imaging or encountered

during surgery.

**خلفية البحث:** تسبب الأورام الغدية المفردة 80% من حالات فرط جارات الدرق البدئي PHPT وهو ما أدى إلى قبول واسع لجراحة استئصال الغدد جارات الدرق قليلة الغزو MIP. يزداد حدوث فرط جارات الدرق البدئي بتقدم العمر. تتوافر معلومات ضئيلة حول انتشار الداء متعدد الغدد MGD عند المرضى المسنين.

**طرق البحث:** تم بشكلٍ راجع استعراض سجلات 537 مريضاً من الخاضعين لجراحة جارات الدرق خلال الفترة بين كانون الثاني 2005 وتشيرين الأول 2012 في مركزين استشاريين للجراحة الغدية الصماوية. تم إجراء مقارنة بين المرضى دون سن 65 والمرضى فوق سن 65 من العمر. شملت المتغيرات السريرية الموجودة المخبرية والشعاعية قبل الجراحة، امتداد استئصال العنق، عدد الغدد المستأصلة ومستويات هرمون جارات الدرق PTH خلال الجراحة.

**النتائج:** صنف 374 مريضاً (70%) في المجموعة العمرية الأصغر، و163 مريضاً (30%) في المجموعة العمرية الأكبر. بلغ متوسط العمر  $0.5 \pm 50$  و  $0.4 \pm 71$  سنة في المجموعتين على الترتيب. لم يلاحظ وجود اختلافات بين المجموعتين بالنسبة للجنس أو الموجودات المخبرية. لوحظ أن الداء متعدد الغدد أكثر شيوعاً لدى المجموعة العمرية الأكبر (24% مقابل 12%،  $p=0.001$ )، كما أن اكتمال جراحة استئصال جارات الدرق قليلة الغزو كان أقل تواتراً لدى المجموعة العمرية الأكبر (49% مقابل 68%،  $p>0.001$ ). كانت مستويات الشفاء متقاربة بين المجموعتين العمريتين الأكبر والأصغر (93% مقابل 95%،  $p=0.27$ ). لوحظ في المجموعة العمرية الأكبر أن مرضى الداء متعدد الغدد MGD لديهم عدد أصغر حجماً وبشكلٍ هام بالمقارنة مع مرضى الأورام الغدية المفردة في هذه المجموعة ( $67 \pm 331$  مقابل  $97 \pm 920$  ملغ،  $p=0.006$  على الترتيب).

**الاستنتاجات:** لوحظ أن وجود الداء متعدد الغدد في حالات فرط جارات الدرق البدئي PHPT أكثر تواتراً عند المرضى الأكبر عمراً. يجب الأخذ بالاعتبار إجراء استئصال عنق ثنائي الجانب عند المرضى الأكبر عمراً، وخاصةً عند التوجه لوجود غدة صغيرة نسبياً من خلال التصوير أو خلال الجراحة.

### Extending the indications for primary nerve surgery in obstetrical brachial plexus palsy

#### توسيع استطبابات جراحة العصب البدئية في حالات شلل الضفيرة العضدية التوليدي المنشأ

Bade SA, et al.

Biomed Res Int 2014;2014:627067.

**Purpose:** This study identifies a small subset of patients with obstetrical brachial plexus palsy who, while they do not meet common surgical indications, may still benefit from primary nerve surgery.

**Methods:** Between April 2004 and April 2009, 17 patients were offered primary nerve surgery despite not meeting the standard surgical indications of the authors. The authors performed a retrospective analysis of these 17 patients using prospectively collected data.

**Results:** This group of 17 patients were identified as having poor shoulder function at about 9 months of age despite passing the Cookie Test. Fourteen patients underwent surgical intervention and three families declined surgery. All patients in the operative group regained some active external rotation after surgery. Five patients in this group have required further interventions. Two of the three patients for whom surgery was declined have had no subsequent spontaneous improvement in active external rotation.

**Discussion:** The commonly used indications for primary nerve surgery in obstetrical brachial plexus palsy may not adequately identify all patients who may benefit from surgical intervention. Patients who pass the Cookie Test but have poor spontaneous recovery of active shoulder movements, particularly external rotation, may still benefit from primary nerve surgery.

**هدف البحث:** تهدف هذه الدراسة إلى تحديد المجموعة الصغيرة الفرعية من مرضى شلل الضفيرة العضدية التوليدي المنشأ والذين يظهرون فائدة بجراحة العصب البدئية رغم عدم تحقيقهم للاستطبابات الجراحية الشائعة في هذه الحالات.

**طرق البحث:** تم خلال الفترة بين نيسان 2004 ونيسان 2009 اقتراح إجراء جراحة العصب البدئية عند 17 مريضاً ممن لم يحققوا الاستطبابات الجراحية

المعيارية الموضوعية سابقاً. تم إجراء تحليل راجع لهذه الحالات باستخدام البيانات المستقبلية التي تم جمعها. **النتائج:** تم تحديد مجموعة المرضى (17 مريضاً) بوجود وظيفة ضعيفة للكتف بعمر 9 أشهر من العمر مع اختبار Cookie. خضع 14 مريضاً للتدخل الجراحي بينما رفضت 3 عائلات أخرى إجراء الجراحة. لوحظ لدى جميع مرضى مجموعة إجراء الجراحة استعادة بعض من حركة التدوير الخارجي الفاعلة بعد الجراحة. احتاج 5 من مرضى هذه المجموعة إلى تدخلات أخرى. لم يلاحظ أي تحسن عفوي لاحق في حركة التدوير الخارجي الفاعلة لدى 2 من أصل 3 مرضى ممن رفضت عائلاتهم الجراحة. **المنافسة:** يمكن للاستطببات الشائعة الموضوعية سابقاً لجراحة العصب البدئية في حالات شلل الضفيرة العضدية التوليدي المنشأ أن لا تحدد بشكل كافٍ جميع المرضى المرشحين لإظهار فائدة من التدخل الجراحي. يمكن للمرضى الذين يجتازون اختبار Cookie والذين يعانون من بطء في الشفاء العفوي لحركات الكتف (وخاصة حركة التدوير الخارجي) أن يحققوا فائدة من جراحة العصب البدئية.

### Age at diagnosis predicts local recurrence in women treated with breast-conserving surgery and postoperative radiation therapy for ductal carcinoma in situ

دور العمر عند التشخيص في التنبؤ بالنكس الموضعي عند النساء المعالجات بالجراحة المحافظة على الثدي مع المعالجة الشعاعية بعد الجراحة لحالات السرطانة القنوية في الموضع

Kong I, et al.

Curr Oncol 2014 Feb;21(1):e96-e104.

**Purpose:** The main goal of treating ductal carcinoma in situ (dcis) is to prevent the development of invasive breast cancer. Most women are treated with breast-conserving surgery (bcs) and radiotherapy. Age at diagnosis may be a risk factor for recurrence, leading to concerns that additional treatment may be necessary for younger women. We report a population-based study of women with dcis treated with bcs and radiotherapy and an evaluation of the effect of age on local recurrence (lr).

**Methods:** All women diagnosed with dcis in Ontario from 1994 to 2003 were identified. Treatments and outcomes were collected through administrative databases and validated by chart review. Women treated with bcs and radiotherapy were included. Survival analyses were performed to evaluate the effect of age on outcomes.

**Results:** We identified 5752 cases of dcis; 1607 women received bcs and radiotherapy. The median follow-up was 10.0 years. The 10-year cumulative lr rate was 27% for women younger than 45 years, 14% for women 45-50 years, and 11% for women more than 50 years of age ( $p < 0.0001$ ). The 10-year cumulative invasive lr rate was 22% for women younger than 45 years, 10% for women 45-50 years, and 7% for women more than 50 years of age ( $p < 0.0001$ ). On multivariate analyses, young age ( $< 45$  years) was significantly associated with lr and invasive lr [hazard ratio (hr) for lr: 2.6; 95% confidence interval (ci): 1.9 to 3.7;  $p < 0.0001$ ; hr for invasive lr: 3.0; 95% ci: 2.0 to 4.4;  $p < 0.0001$ ]. An age of 45-50 years was also significantly associated with invasive lr (hr: 1.6; 95% ci: 1.0 to 2.4;  $p = 0.04$ ).

**Conclusions:** Age at diagnosis is a strong predictor of lr in women with dcis after treatment with bcs and radiotherapy.

**هدف البحث:** يتمثل الهدف الأساسي لمعالجة السرطانة القنوية في الموضع dcis بمنع تطور الحالة نحو سرطان غازي في الثدي. تتم معالجة معظم النسوة بالجراحة المحافظة على الثدي مع المعالجة الشعاعية. قد يمثل عمر المريضات عند وضع التشخيص أحد عوامل الخطورة لحدوث النكس، وهو ما يؤثر التساؤلات حول ضرورة اعتماد علاجات إضافية عند النساء الأصغر عمراً. سيتم هنا إيراد دراسة سكانية عند نساء بحالات سرطانة قنوية في الموضع تمت معالجتهن بالجراحة المحافظة على الثدي مع المعالجة الشعاعية وتقييم تأثيرات العمر على النكس الموضعي للسرطانة. **طرق البحث:** تم تحديد جميع النساء المشخصات بحالة سرطانة قنوية في الموضع في منطقة Ontario خلال الفترة بين عامي 1994 و 2003. تم جمع البيانات حول المعالجات المطبقة والنتائج عبر قواعد البيانات الإدارية وتوثيقها بسجلات المرضى. تم تضمين النساء اللواتي عولجن بالجراحة المحافظة على الثدي مع المعالجة الشعاعية، حيث تم إجراء تحليلات البقايا لتقييم تأثير العمر على النتائج.



**النتائج:** تم تحديد 5752 حالة من السرطانة القنوية في الموضع، خضعت 1607 حالات منها للمعالجة بالجراحة المحافظة على الثدي مع المعالجة الشعاعية. بلغ وسيط فترة المتابعة 10 سنوات. بلغ معدل النكس الموضعي التراكمي خلال 10 سنوات 27% للنساء دون سن 45، 14% للنساء بين 45-50 سنة و 11% للنساء فوق سن 50 سنة ( $p < 0.0001$ ). من جهة أخرى بلغت معدلات النكس الموضعي الغازي التراكمي خلال 10 سنوات 22% للنساء دون سن 45، 10% للنساء بين 45-50 سنة و 7% لدى النساء فوق سن 50 ( $p < 0.0001$ ). تبين من خلال التحليلات متعددة المتغيرات أن العمر الأصغر (دون 45 سنة) ترافق وبشكل هام مع النكس الموضعي والنكس الموضعي الغازي (نسبة الخطورة للنكس الموضعي 2.6 بفواصل ثقة 95%: 1.9-3.7،  $p < 0.0001$  وللنكس الموضعي الغازي 3.0 بفواصل ثقة 95%: 2.0-4.4،  $p < 0.0001$ ). كما ترافق العمر بين 45-50 سنة وبشكل هام مع النكس الموضعي الغازي (نسبة الخطورة 1.6 بفواصل ثقة 95%: 1.0-2.4،  $p = 0.04$ ).  
**الاستنتاجات:** يمثل العمر عند التشخيص عاملاً تنبؤياً قوياً للنكس الموضعي عند النساء المصابات بالسرطانة القنوية في الموضع بعد المعالجة بالجراحة المحافظة على الثدي والمعالجة الشعاعية.

### Comparing results of clinical versus ultrasonographic examination in developmental dysplasia of hip

#### مقارنة نتائج الفحص السريري والفحص بالأمواج فوق الصوتية في حالات خلل التنسج التطوري في الورك

Arti H, et al.

J Res Med Sci 2013 Dec;18(12):1051-5.

**Background:** Developmental dysplasia of hip (DDH) is one of the congenital anomalies in newborns that if not diagnosed and treated on time can lead to a severe disability. Although clinical examination is a very useful way for screening, but in some patients, a confirmatory diagnostic method such as ultrasonography is needed. The aim of the present study is to compare the sensitivity and specificity of clinical examination and ultrasonography in early detecting of DDH.

**Materials and methods:** A total of 5800 of newborns were examined by orthopedic surgeon as a screening method. The newborns with risk factors or suspicious on clinical examination were introduced to repeat clinical and ultrasonographic examination of hip. The results were collected and recorded by a check list and then the sensitivity and specificity of clinical examination were calculated.

**Results:** Of 5701 newborns (11402 hips) who were studied by two methods of clinical examination and ultrasonography (by Graf method), the overall incidence of DDH was 29 per 1000. Only 94 hips (13.5%) of 694 disordered ones according to clinical examination were involved on ultrasonographic evaluation. A total of 240 hips of 334 (72%) involved hips according to ultrasonography (Graf type IIb or more) were diagnosed normal on clinical examination, considering ultrasonography as a gold standard method of evaluating DDH, the sensitivity and specificity of clinical examination were calculated 28.1% and 94.5%, respectively.

**Conclusion:** According to the present study, ultrasonographic examination has a high valuable in screening of DDH and the clinical examination done by an experienced orthopedic surgeon has an acceptable value in primary screening of DDH in developing countries for detecting of healthy neonates, but if the newborn has a risk factor or is suspicious on clinical examination, it will be necessary to get assistance from ultrasonography by an experienced sonographer.

**خلفية البحث:** يعتبر خلل التنسج التطوري في الورك DDH إحدى التشوهات الولادية الملاحظة عند حديثي الولادة والتي قد تقود إلى إعاقة شديدة عند عدم تشخيصها ومعالجتها بالوقت المناسب. وعلى الرغم من الفائدة الكبيرة للفحص السريري كطريقة مسحية في هذه الحالة، إلا أن بعض الحالات تحتاج لطريقة تشخيصية مؤكدة كالتصوير بالأمواج فوق الصوتية. تهدف الدراسة الحالية إلى مقارنة حساسية ونوعية الفحص السريري والتصوير بالأمواج فوق الصوتية في الكشف الباكر لحالات خلل التنسج التطوري في الورك.

**مواد وطرق البحث:** شملت الدراسة 5800 من حديثي الولادة تم فحصهم من قبل جراحي العظام كطريقة مسحية. تمت إعادة الفحص السريري مع إجراء تصوير بالأمواج فوق الصوتية للورك في حالات وجود عوامل خطورة أو الحالات المشكوك بها من خلال الفحص السريري. تم جمع المعطيات وتسجيلها

في قوائم ومن ثم حساب قيم حساسية ونوعية الفحص السريري.

**النتائج:** من بين 5701 من حديثي الولادة (11402 وركاً) الذين تمت دراستهم بالفحص السريري والتصوير بالأشعة فوق الصوتية (طريقة Graf) فقد بلغت معدل الحدوث الإجمالي لخلل التنسج التطوري في الورك 29 لكل 1000. لوحظ أن 94 حالة فقط (13.5%) من أصل 694 من الأوراك المصابة تبعاً للفحص السريري كانت مصابة بالفعل تبعاً للتقييم بالأشعة فوق الصوتية. كما أن 240 من أصل 334 وركاً (72%) مصابة تبعاً للتصوير بالأشعة فوق الصوتية (نمط Graf IIB أو أعلى) كانت قد شُخصت بكونها طبيعية من خلال الفحص السريري وذلك باعتبار التصوير بالأشعة فوق الصوتية كطريقة معيارية في تقييم حالات خلل التنسج التطوري في الورك، وهو ما يعطي القيم التالية لحساسية ونوعية الفحص السريري (28.1% و 94.5% على الترتيب).

**الاستنتاجات:** تبعاً لموجودات هذه الدراسة يتمتع التصوير بالأشعة فوق الصوتية بأهمية كبيرة في المسح عن حالات خلل التنسج التطوري في الورك، كما أن الفحص السريري الذي يجريه جراحو العظام له قيمة مقبولة في المسح البدئي في البلدان النامية لكشف الحالات الطبيعية، ولكن يجب الحصول على مساعدة التصوير بالأشعة فوق الصوتية المجرى بيد خبيرة في حالات وجود عوامل خطورة أو الحالات المشكوك بها من خلال الفحص السريري.

## Pulmonary Diseases

### الأمراض الصدرية

#### The effect of positive expiratory pressure (PEP) therapy on symptoms, quality of life and incidence of re-exacerbation in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease

تأثير المعالجة بالضغط الزفيري الإيجابي PEP على الأعراض، نوعية الحياة، حدوث نوب عودة تفاقم الداء عند مرضى النوب الحادة من الداء الرئوي الساد المزمن

Osadnik CR, et al.  
Thorax 2013 Sep 4.

**Background:** Positive expiratory pressure (PEP) is a technique used to enhance sputum clearance during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). The impact of PEP therapy during acute exacerbations on clinically important outcomes is not clear. This study sought to determine the effect of PEP therapy on symptoms, quality of life and future exacerbations in patients with AECOPD.

**Methods:** 90 inpatients (58 men; mean age 68.6 years, FEV<sub>1</sub> 40.8% predicted) with AECOPD and sputum expectoration were randomised to receive usual care (including physical exercise)±PEP therapy. The Breathlessness, Cough and Sputum Scale (BCSS), St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) and BODE index (Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnoea, Exercise tolerance) were measured at discharge, 8 weeks and 6 months following discharge, and analysed via linear mixed models. Exacerbations and hospitalisations were recorded using home diaries.

**Results:** There were no significant between-group differences over time for BCSS score [mean (SE) at discharge 5.2 (0.4) vs 5.0 (0.4) for PEP and control group, respectively; p=0.978] or SGRQ total score [41.6 (2.6) vs 40.8 (2.8) at 8 weeks, p=0.872]. Dyspnoea improved more rapidly in the PEP group over the first 8 weeks (p=0.006), however these benefits were not observed at 6 months. Exacerbations (p=0.986) and hospitalisations (p=0.359) did not differ between groups.

**Conclusions:** We found no evidence that PEP therapy during AECOPD improves important short-term or long-term outcomes. There does not appear to be a routine role for PEP therapy in the management of such individuals.

**خلفية البحث:** يعتبر الضغط الزفيري الإيجابي PEP تقنية تستخدم لتعزيز إزالة القشع خلال النوب الحادة من الداء الرئوي الساد المزمن COPD، ولكن من غير المعروف تأثير هذه المعالجة على النتائج السريرية الأساسية للداء خلال النوب الحادة. تهدف هذه الدراسة إلى تحديد تأثيرات المعالجة بالضغط

الزفير الإيجابي على الأعراض، نوعية الحياة والنوب المستقبلية عند مرضى النوب الحادة من الداء الرئوي الساد المزمن.

**طرق البحث:** شملت الدراسة 90 من المرضى المقبولين في المشفى (58 منهم رجال، متوسط الأعمار 68.6 سنة، قيمة FEV1=40.8% من المتوقع) بحالة نوبة حادة من الداء الرئوي الساد المزمن مع وجود تقشع، حيث قسموا عشوائياً للخضوع للمعالجة الاعتيادية (والمتضمنة للتمارين البدنية) مع أو بدون المعالجة بالضغط الزفير الإيجابي PEP. تم تحديد نقاط كل حالة على سلم St George's التنفسي لقياس اللهاث، السعال والقشع BCSS، ومشعر BODE (وهو مشعر كتلة الجسم BMI، انسداد الجريان الهوائي، الزلة التنفسية وتحمل الجهد) وذلك عند الخروج من المشفى، وبعد 8 أسابيع و6 أشهر من الخروج حيث جرى تحليل البيانات عبر النماذج الخطية المشتركة. تم تسجيل نوب تقاوم الداء والقبول في المشفى خلال هذه الفترة.

**النتائج:** لم تلاحظ بمرور الوقت فروقات هامة بين المجموعتين بالنسبة لنقاط BCSS، حيث بلغ متوسط النقاط 5.2 (0.4) مقابل 5.0 (0.4) في مجموعة المعالجة ب PEP ومجموعة الشاهد على الترتيب ( $p=0.978$ )، وكذلك الحالة بالنسبة لنقاط SGRQ الإجمالية والتي بلغت 41.6 (2.6) مقابل 40.8 (2.8) بعد 8 أسابيع ( $p=0.872$ ). لوحظ تحسن أسرع في الزلة التنفسية في مجموعة المعالجة ب PEP خلال الأسابيع 8 الأولى ( $p=0.006$ )، إلا أن هذه التأثيرات الإيجابية لم تلاحظ بعد مرور 6 أشهر. من جهة أخرى لم تسجل فروق في معدلات النوب ( $p=0.986$ ) ومعدلات دخول المشفى ( $p=0.359$ ) بين المجموعتين.

**الاستنتاجات:** لم يلاحظ من خلال هذه الدراسة وجود دليل على دور المعالجة بالضغط الزفير الإيجابي PEP خلال النوب الحادة من الداء الرئوي الساد المزمن في تحسين النتائج السريرية قصيرة وبعيدة الأمد للداء، ولهذا لا يوجد مبرر للاستخدام الروتيني لهذه المعالجة في تدبير مثل هذه الحالات.

## Cardiovascular Diseases

### الأمراض القلبية الوعائية

#### Elevated frequencies of circulating th22 cell in addition to th17 cell and th17/th1 cell in patients with acute coronary syndrome

#### زيادة تواتر الخلايا th17، th22 والخلايا th1/th17 في الدوران عند مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة

Zhang L, et al.

PLoS One 2013 Dec 3;8(12):e71466.

**Background:** Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease mediated by immune cells. Th22 cells are CD4(+) T cells that secrete IL-22 but not IL-17 or IFN- $\gamma$  and are implicated in the pathogenesis of inflammatory disease. The roles of Th22 cells in the pathophysiologic procedures of acute coronary syndrome (ACS) remain unclear. The purpose of this study is to investigate the profile of Th22, Th17 and Th17/Th1 cells in ACS patients, including unstable angina (UA) and acute myocardial infarction (AMI) patients.

**Design and methods:** In this study, 26 AMI patients, 16 UA patients, 16 stable angina (SA) patients and 16 healthy controls were included. The frequencies of Th22, Th17 and Th17/Th1 cells in AMI, UA, SA patients and healthy controls were examined by flow cytometry. Plasma levels of IL-22, IL-17 and IFN- $\gamma$  were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

**Results:** Th22, Th17 and Th17/Th1 cells were significantly increased in AMI and UA patients compared with SA patients and healthy controls. Moreover, plasma IL-22 level was significantly elevated in AMI and UA patients. In addition, Th22 cells correlated positively with IL-22 as well as Th17 cells in AMI and UA patients.

**Cocnclusion:** Our findings showed increased frequencies of both Th22 and Th17 cells in ACS patients, which suggest that Th22 and Th17 cells may play a potential role in plaque destabilization and the development of ACS.

**خلفية البحث:** يمثل تصلب العصيدى داءً التهابياً مزمناً تتواسطه الخلايا المناعية. تعتبر الخلايا Th22 خلايا تائية CD4(+) تقوم بإفراز الإنترلوكين IL-22 (ولكنها لا تفرز IL-17 أو الإنترفيرون غاما IFN- $\gamma$ ) وتنتج بدورها في الأمراض الالتهابية للداء. يبقى دور الخلايا Th22 في الفيزيولوجية

المرضية للمتلازمة الإكليلية الحادة ACS غير واضح. تهدف هذه الدراسة إلى استقصاء نموذج الخلايا Th17، Th22، Th17/Th1 عند مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة ومن ضمنهم مرضى خناق الصدر غير المستقر UA ومرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد AMI. **نمط وطرق البحث:** شملت هذه الدراسة 26 من مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد، 16 من مرضى خناق الصدر غير المستقر، 16 من مرضى خناق الصدر المستقر و16 من الشواهد الأصحاء. تم فحص تواتر الخلايا Th17، Th22، Th17/Th1 عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد، مرضى خناق الصدر غير المستقر ومرضى خناق الصدر المستقر بالإضافة إلى الشواهد الأصحاء عبر تقنية قياس الجريان الخلوي. كما تم قياس المستويات البلازمية من الإنترلوكين IL-17، IL-22، والإنترفيرون غاما IFN- $\gamma$  عبر المقاييس المناعية الامتزازية المرتبطة بالأنزيم ELISA. **النتائج:** لوحظ وجود زيادة هامة في الخلايا Th17، Th22، Th17/Th1 عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد ومرضى خناق الصدر غير المستقر بالمقارنة مع مرضى خناق الصدر المستقر والشواهد الأصحاء. علاوة على ذلك فقد لوحظ ارتفاع هام في المستويات البلازمية من الإنترلوكين IL-22 عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد ومرضى خناق الصدر غير المستقر. بالإضافة لما سبق تبين وجود ارتباط إيجابي بين الخلايا Th22 ومستويات IL-22 والخلايا Th17 عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد ومرضى خناق الصدر غير المستقر. **الاستنتاجات:** تظهر هذه الموجودات زيادة تواتر الخلايا Th17 و Th22 لدى مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة، الأمر الذي يوجه للدور الهام المحتمل لهذه الخلايا في عدم استقرار اللويحة العصيدية وتطور المتلازمة الإكليلية الحادة.

### Plasma Granzyme B in ST elevation myocardial infarction versus non-ST elevation acute coronary syndrome

مستويات Granzyme B في البلازما عند مرضى احتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع القطعة ST  
مقارنة بمرضى المتلازمة الإكليلية الحادة دون ارتفاع القطعة ST

El-Mesallamy HO, et al.  
Mediators Inflamm 2013;2013:343268.

**Objective:** The proapoptotic protein, granzyme B (GZB), was identified as a contributor to the atherosclerotic plaque instability and recently as inflammatory activator. We studied the release kinetics of GZB and other markers of inflammation such as high sensitivity C reactive protein (hsCRP), interleukin 18 (IL-18), and fractalkine (FKN) in the early phase after acute cardiac events in different ACS subgroups.

**Methods:** Thirty-six nondiabetic patients with ACS were compared to 12 control subjects. According to ACS diagnosis, the patients were classified into 22 patients with ST elevation myocardial infarction (STEMI) and 14 patients with non-ST elevation myocardial infarction or unstable angina (NSTEMI/UA). Blood samples were taken on day 1 (day of onset) and day 3 to measure hsCRP, IL-18, FKN, and GZB by ELISA.

**Results:** Patients with ACS showed significantly higher GZB, IL-18, and FKN levels than the controls. STEMI group showed significantly higher GZB levels than NSTEMI/UA group. On day 3, FKN levels displayed a significant decrease, while GZB levels were significantly increased. IL-18 levels were more or less constant. GZB levels were positively correlated with IL-18 ( $r=0.416$ ,  $P<0.01$ ) and FKN ( $r=0.58$ ,  $P<0.001$ ).

**Conclusions:** Unlike IL-18 and FKN, plasma GZB may be a marker of ACS disease severity.

**هدف البحث:** تم تحديد دور granzyme B (GZB) -وهو بروتين طليعة الاستموات- كعاملٍ مساهم في عدم ثباتية اللويحة العصيدية، كما عرف مؤخراً بدوره كمفعل للالتهاب. تمت دراسة حرائك تحرر GZB والواسمات الالتهابية الأخرى مثل البروتين التفاعلي C عالي الحساسية (hsCRP)، الإنترلوكين-18 (FKN) fractalkine في طور الباكر بعد الحوادث القلبية الحادة في مجموعاتٍ فرعية مختلفة من مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة.

**طرق البحث:** تمت مقارنة 36 من مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة غير السكريين مع 12 من حالات الشاهد. تبعاً لتشخيص المتلازمة الإكليلية الحادة فقد تم تصنيف المرضى إلى مجموعتين: مجموعة احتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع في القطعة ST (مجموعة STEMI وشملت 22 مريضاً)، ومجموعة احتشاء العضلة القلبية دون ارتفاع في القطعة ST أو خناق الصدر غير المستقر (مجموعة UA/STEMI وشملت 14 مريضاً). تم أخذ عينات دموية

في اليوم 1 (يوم البدء) واليوم 3 لقياس مستويات hsCRP، IL-18، FKN و GZB عبر المقاييس المناعية الامتزازية المرتبطة بالأنزيم ELISA. **النتائج:** أظهر مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة مستويات أعلى وبشكل هام من GZB، IL-18 و FKN بالمقارنة مع الشواهد. أظهرت مجموعة STEMI مستويات أعلى من GZB بالمقارنة مع مجموعة UA/STEMI. حدث في اليوم 3 تناقص ملحوظ في مستويات FKN، بينما ارتفعت مستويات GZB بشكل هام، أما مستويات IL-18 فكانت بدورها أقل ثباتاً. ارتبطت مستويات GZB بعلاقة إيجابية مع مستويات IL-18 ( $r=0.416$ )، ( $p>0.01$ ) و FKN ( $r=0.58$ )، ( $p<0.001$ ). **الاستنتاجات:** بخلاف IL-18 و FKN فإن مستويات GZB في البلازما قد تمثل واسماً لشدة الداء في المتلازمات الإكليلية الحادة.

## Gastroenterology

## الأمراض الهضمية

### Use of thiopurines and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel diseases

استخدام thiopurines وخطر تطور التشوهات الكولونية المستقيمة عند مرضى الداء المعوي الالتهابي

Gong J, et al.

PLoS One. 2013 Nov 28;8(11):e81487.

**Objective:** Inflammatory bowel disease (IBD) is commonly treated with thiopurines such as azathioprine and mercaptopurine for the maintenance of remission. Studies examining chemopreventive of these medications on colorectal neoplasm in IBD patients have yielded conflicting results. We performed a meta-analysis to assess the role of thiopurines for this indication.

**Methods:** We performed a systematic search of PubMed, Web of Science, EMBASE and Cochrane to identify studies reporting colorectal neoplasm from IBD patients treated with thiopurines and conducted a meta-analysis of pooled relative risk (RR) using the random effects model.

**Results:** Nine case-control and ten cohort studies fulfilled the inclusion criteria. The use of thiopurines was associated with a statistically significant decreased incidence of colorectal neoplasm (summary RR=0.71, 95% CI=0.54-0.94,  $p=0.017$ ), even after adjustment for duration and extent of the disease, but there was high heterogeneity among studies ( $I^2=68.0\%$ ,  $p<0.001$ ). The RR of advanced neoplasm (high-grade dysplasia and cancer) was 0.72 (95%CI=0.50-1.03,  $p=0.070$ ) and that of cancer was 0.70 (95% CI=0.46-1.09,  $p=0.111$ ) for thiopurine-treated patients. Heterogeneity of the studies was affected by the sample size ( $</\geq 100$  cases) and whether the patients had longstanding colitis ( $\geq 7$  years).

**Conclusion:** The current meta-analysis revealed that thiopurines had a chemopreventive effect of colorectal neoplasms and a tendency of reducing advanced colorectal neoplasms in IBD. Due to the heterogeneity of included studies, these results should be interpreted with caution.

**هدف البحث:** يعالج الداء المعوي الالتهابي IBD بشكل شائع بأدوية thiopurines مثل azathioprine و mercaptopurine وذلك للمحافظة على حالة الهجوع المحففة. لقد أظهرت الدراسات التي قامت باستقصاء الوقاية الكيميائية لهذه الأدوية على التشوهات الكولونية المستقيمة عند مرضى الداء المعوي الالتهابي أعطت نتائج متضاربة. تم إجراء تحليل نهائي لتقييم دور أدوية thiopurines بالنسبة لهذا الاستطباب.

**طرق البحث:** تم إجراء بحث منهجي عبر PubMed، Web of Science، EMBASE و Cochrane لتحديد الدراسات التي أوردت التشوهات الكولونية المستقيمة عند مرضى الداء المعوي الالتهابي المعالجين بأدوية thiopurines مع وجود تحليل نهائي للخطر النسبي التراكمي RR باستخدام نموذج التأثيرات العشوائية.

**النتائج:** حققت 9 دراسات من نمط الحالات والشواهد و 10 دراسات أترابية معايير الاشتغال بالبحث. ترافق استخدام thiopurines مع تراجع هام إحصائياً



في حدوث التشوهات الكولونية المستقيمة (الخطورة النسبية  $RR=0.71$ ، بفواصل ثقة 95%:  $0.54-0.94$ ،  $p=0.017$ ) وذلك حتى بعد إجراء التعديل بالنسبة لمدة وامتداد المرض، ولكن مع وجود تغايرية كبيرة بين الدراسات ( $I^2=68.0\%$ ،  $p<0.001$ ). بلغت الخطورة النسبية للتشوهات المتقدمة (عسرة التصنع عالية الدرجة والسرطان)  $0.72$  (بفواصل ثقة 95%:  $0.50-1.03$ ،  $p=0.070$ )، وللسرطان  $0.70$  (بفواصل ثقة 95%:  $0.46-1.09$ ،  $p=0.111$ ) عند المرضى المعالجين بـ thiopurine. تأثرت التغايرية بين الدراسات بحجم العينة ( $>100$  حالة) ومدى وجود التهاب كولون طويل الأمد لدى المرضى ( $\leq 7$  سنوات).

**الاستنتاجات:** يظهر التحليل النهائي الحالي أن أدوية thiopurines تتمتع بتأثيرات كيميائية وقائية ضد التشوهات الكولونية المستقيمة ولها نزوع نحو الحد من التشوهات الكولونية المستقيمة المتقدمة عند مرضى الداء المعوي الالتهابي. ونتيجة للتغاير الملاحظ بين الدراسات المشتملة بالتحليل يجب تفسير النتائج المنبثقة عن هذا التحليل بحذر.

### Proton pump inhibitor therapy and potential long-term harm

#### المعالجة بمثبطات مضخة البروتون والآثار السلبية المحتملة على المدى البعيد

Corleto VD, et al.

Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2013 Dec 4.

**Purpose of review:** This review summarizes the recent literature on the potential side-effects of proton pump inhibitors (PPIs) and known interactions with the metabolism/absorption of other drugs.

**Recent findings:** Data confirm that PPIs are a very well tolerated drug class. Their high safety, efficacy and wide distribution lead to overuse, inappropriate dosage or excessive duration of treatment. Despite the absorption of micronutrients or other plausible effects on the development of bacterial infections linked to PPI-induced hypochlorhydria, it is difficult to demonstrate an association between PPI and specific symptoms. A possible negative effect of PPIs on bone integrity appears weak, but hypomagnesemia is likely a PPI drug class effect. A higher risk of Clostridium difficile infection and other infectious diseases such as small intestinal bacterial overgrowth and spontaneous bacterial peritonitis remain controversial in PPI users. However, the careful use of PPIs in cirrhotic or otherwise fragile patients is mandatory. Short-term or long-term PPI use may trigger microscopic colitis, and the management of this condition may include PPI withdrawal. The effect of PPIs on stimulating exocrine or endocrine gastric cell proliferation is poorly understood. A diagnostic delay or masking of diseases such as gastrinoma is difficult to evaluate.

**Summary:** Short-term standard dose PPI treatment is low risk. Long-term PPI use may complicate health conditions by various mechanisms linked to PPIs and/or to hypochlorhydria.

**هدف المراجعة:** تقوم هذه المراجعة بتلخيص محتوى الأدب الطبي الحديث حول التأثيرات الجانبية المحتملة لمثبطات مضخة البروتون PPIs وتداخلاتها الدوائية المعروفة مع استقلاب وامتصاص الأدوية الأخرى.

**الموجودات الحديثة:** لقد عززت المعطيات كون مثبطات مضخة البروتون أدوية ذات تحمل جيد جداً. إن سلامة وفعالية واتساع استخدام هذه الأدوية أدت إلى فرط في الاستخدام، تطبيق جرعات غير مناسبة أو المعالجة لفترات زمنية مطولة. وعلى الرغم من ارتباط امتصاص العناصر الغذائية الزهيدة والتأثيرات الظاهرة الأخرى على تطور الإنتانات الجرثومية مع حالة نقص الحمض المعدي المعرضة باستخدام مثبطات مضخة البروتون PPI، إلا أنه من الصعوبة بمكان إثبات الترافق بين PPI وبعض الأعراض النوعية. تبدو التأثيرات السلبية المحتملة لمثبطات مضخة البروتون على سلامة العظام تأثيرات ضعيفة، إلا أن حالة نقص مغنيزيوم الدم هي تأثير مرتبط بهذا الصف من الأدوية. يبقى وجود خطر أعلى للإنتانات بجراثيم المطثيات الصعبة Clostridium difficile والأمراض الإنتانية الأخرى مثل فرط النمو الجرثومي في الأمعاء الدقيقة والتهاب البريتوان الجرثومي العفوي من الأمور المثيرة للجدل عند مستخدمي هذه الأدوية. على أية حال يجب توخي الحذر لدى استخدام مثبطات مضخة البروتون عند مرضى تشمع الكبد والمرضى الضعفين. يمكن للاستخدام قصير أو طويل الأمد لمثبطات مضخة البروتون أن يحرض حدوث التهاب الكولون المجري حيث يتطلب تدبير هذه الحالة إيقاف إعطاء الدواء. ما يزال تأثير مثبطات مضخة البروتون في تحريض انقسام الخلايا المعدية خارجية أو داخلية الإفراز غير مفهوم بعد. وهنا قد يحدث تأخر في

وضع التشخيص أو إغفال لوجود أمراض أخرى كالورم المفرز للغاسترين gastrinoma كنتيجة لاستخدام هذه الأدوية. **الخلاصة:** يحمل الاستخدام قصير الأمد لمثبطات مضخة البروتون خطورة منخفضة، أما الاستخدام طويل الأمد فقد يعقد من بعض الحالات الصحية عبر آليات مختلفة ترتبط بمثبطات مضخة البروتون و/أو حالة نقص الحمض المعدي.

## Neurology

### الأمراض العصبية

#### Randomized trial of IV valproate vs metoclopramide vs ketorolac for acute migraine

دراسة عشوائية حول الاستخدام الوريدي لأدوية valproate، و metoclopramide و ketorolac حالات الشقيقة الحادة

Friedman BW, et al.  
Neurology 2014 Feb 12.

**Objective:** We compared the efficacy of IV valproate with metoclopramide and with ketorolac in patients presenting to an emergency department (ED) with acute migraine.

**Methods:** This was a double-blind comparative efficacy trial. Patients were randomized to 1,000 mg sodium valproate, 10 mg metoclopramide, or 30 mg ketorolac, each administered as an IV drip over 15 minutes. The primary outcome was improvement in headache by 1 hour, measured on a verbal 0 to 10 scale, at baseline and 60 minutes later. Important secondary outcomes included (1) need for rescue medication in the ED, and (2) sustained headache freedom.

**Results:** Three hundred thirty patients were enrolled over 30 months beginning in October 2010. Baseline characteristics were comparable among the 3 arms. On the primary outcome, patients receiving IV valproate improved by a mean of 2.8 (95% confidence interval [CI]: 2.3, 3.3) on the 0 to 10 scale; those receiving IV metoclopramide improved by 4.7 (95% CI: 4.2, 5.2); and those receiving IV ketorolac improved by 3.9 (95% CI: 3.3, 4.5). On the secondary endpoints, 69% (95% CI: 60%, 78%) of patients receiving valproate required rescue medication, compared with 33% (95% CI: 24%, 42%) of metoclopramide patients and 52% (95% CI: 42%, 63%) of those assigned to ketorolac. Sustained headache freedom was achieved in 4% (95% CI: 0%, 7%) of those randomized to valproate, 11% (95% CI: 5%, 17%) of metoclopramide patients, and 16% (95% CI: 9%, 23%) receiving ketorolac. In the metoclopramide arm, 6% (95% CI: 3%, 12%) of patients reported feeling »very restless« after investigational medication administration.

**Conclusions:** Valproate was less efficacious than either metoclopramide or ketorolac. Metoclopramide demonstrated superiority to ketorolac on several endpoints.

**هدف البحث:** مقارنة فعالية الإعطاء الوريدي لأدوية valproate، metoclopramide أو ketorolac عند المرضى المراجعين لقسم الإسعاف بحالة شقيقة حادة.

**طرق البحث:** تم إجراء دراسة مقارنة مزدوجة التعمية حيث تم عشوائياً توزيع المرضى للخضوع لمعالجة بـ 1000 ملغ من sodium valproate، 10 ملغ من metoclopramide، أو 30 ملغ من ketorolac بالإعطاء الوريدي لكل منها خلال مدة 15 دقيقة. شملت النتائج الأساسية التحسن في حالة الصداع بعد ساعة والمقاس عبر سلم شفهي (0-10) في الحالة القاعدية وبعد 60 دقيقة. أما النتائج الثانوية الهامة فقد تضمنت الحاجة لدواء إسعافي في قسم الإسعاف واستمرارية التحرر من الصداع.

**النتائج:** تم تضمين 330 مريضاً خلال مدة 30 شهراً بدءاً من شهر تشرين الأول 2010. كانت الخصائص القاعدية متشابهة بين المجموعات الثلاث. بالنسبة للنتائج الأولية فقد تحسن المرضى المعالجين بـ valproate عبر الوريد بمتوسط 2.8 (بفواصل ثقة 95%: 2.3-3.3) على سلم 0-10، أما المرضى المعالجين بـ metoclopramide فقد تحسنوا بمقدار 4.7 (بفواصل ثقة 95%: 4.2-5.2)، كما تحسن المرضى المعالجين بـ ketorolac

الوريدي بمقدار 3.9 (بفواصل ثقة 95%: 3.3-4.5). أما بالنسبة للنقاط النهائية الثانوية فقد احتاج 69% (بفواصل ثقة 95%: 60%-78%) من المرضى المعالجين بـ valproate لدواء إسعافي بالمقارنة مع 33% (بفواصل ثقة 95%: 24%-42%) من المرضى المعالجين بـ metoclopramide و 52% (بفواصل ثقة 95%: 42%-63%) من المرضى المعالجين بـ ketorolac. تم تحقيق تحرر مستمر من الصداع في 4% (بفواصل ثقة 95%: 0%-7%) من المرضى المعالجين بـ valproate، و 11% (بفواصل ثقة 95%: 5%-17%) من المرضى المعالجين بـ metoclopramide و 16% (بفواصل ثقة 95%: 9%-23%) من المرضى المعالجين بـ ketorolac. أورد 6% في مجموعة metoclopramide (بفواصل ثقة 95%: 3%-12%) إحساسهم بعدم الارتياح الشديد بعد إعطاء الدواء الاستقصائي.

**الاستنتاجات:** يعتبر عقار valproate أقل فعالية من كل من ketorolac و metoclopramide. أظهر metoclopramide أفضلية على ketorolac في نقاط نهائية متعددة.

## Rheumatology And Orthopedics

### الأمراض الرئوية وأمراض العظام

#### Activated IL-22 pathway occurs in the muscle tissues of patients with polymyositis or dermatomyositis and is correlated with disease activity

تفعل الطريق التفاعلي للإنترلوكين IL-22 في الأنسجة العضلية عند مرضى التهاب العضلات العديد والتهاب الجلد والعضلات وعلاقته بفعالية الدواء

FaiciC, et al.

Rheumatology (Oxford) 2014 Mar 5.

**Objective:** The aim of this study was to assess the expression of IL-22, IL-22 receptor 1 (IL-22R1), IL-22 binding protein (IL-22BP) and p-STAT3 in muscle tissue from patients with PM and DM.

**Methods:** Levels of IL-22, IL-22R1, IL-22BP and STAT3 mRNA were quantified by RT-PCR. The expression of IL-22, IL-22R1, IL-22BP and p-STAT3 was also analysed using immunohistochemistry.

**Results:** Significant modulation of the IL-22 pathway was observed in inflammatory myopathic tissues. In particular, a significant overexpression of IL-22 at the protein but not the mRNA level was observed in PM/DM tissues and was correlated with myositis activity. IL-22R1 aberrant expression was also observed among infiltrating mononuclear cells and necrotic muscle cells. IL-22BP, which inhibits IL-22 signalling, was expressed only in some muscle fibres in PM/DM patients.

**Conclusion:** Our findings indicate that the IL-22 pathway is activated in inflammatory myopathic tissues and may be involved in the induction of muscle inflammatory processes and muscle necrosis.

**هدف البحث:** تهدف هذه الدراسة إلى تقييم التعبير عن الإنترلوكين IL-22، مستقبل IL-22 (IL-22R1)، البروتين الرابط للإنترلوكين IL-22 (IL-22BP) و p-STAT3 في أنسجة العضلات عند مرضى التهاب العضلات PM والتهاب الجلد والعضلات DM.

**طرق البحث:** تم تحديد مستويات الرنا المرسال mRNA لكل من IL-22، IL-22R1، IL-22BP و STAT3 عبر تفاعل سلسلة البوليميراز بالزمن الفعلي RT-PCR. كما تم تحليل التعبير عن IL-22، IL-22R1، IL-22BP و p-STAT3 باستخدام الكيمياء النسيجية المناعية.

**النتائج:** لوحظ وجود تعديل كبير في الطريق التفاعلي للإنترلوكين IL-22 في أنسجة الاعتلال العضلي الالتهابي، حيث لوحظ تحديداً زيادة هامة في التعبير عن IL-22 على مستوى البروتين وليس على مستوى الرنا المرسال في أنسجة التهاب العضلات العديد والتهاب الجلد والعضلات، كما أنها كانت مرتبطة مع فعالية التهاب العضلات. لوحظ أيضاً وجود تعبير شاذ عن IL-22R1 في الخلايا وحيدة النوى المرتشحة والخلايا العضلية المتتخرة. لوحظ التعبير عن IL-22BP والذي يقوم بتنشيط إشارة IL-22- في بعض الألياف العضلية فقط عند مرضى التهاب العضلات العديد والتهاب الجلد والعضلات.

**الاستنتاجات:** تشير موجودات هذه الدراسة إلى تفعل طريق IL-22 التفاعلي في الأنسجة العضلية الالتهابية، بالإضافة لإمكانية تدخله في تحريض التحديثات الالتهابية والتخيرية في العضلات.

## Endocrinology

### أمراض الغدد الصم

#### The effects of green tea consumption on metabolic and anthropometric indices in patients with type 2 diabetes

تأثيرات تناول الشاي الأخضر على المشعرات الاستقلابية ومشعرات القياسات البشرية عند مرضى النمط الثاني للداء السكري

Mousavi A, et al.

J Res Med Sci 2013 Dec;18(12):1080-6.

**Background:** This study aims at investigating the possible effects of different daily doses of green tea (GT) intake for eight weeks on certain anthropometric, metabolic, and oxidative stress biomarkers of diabetic patients.

**Materials and methods:** This randomized clinical trial included 63 patients with type 2 diabetes (30 males and 33 females). After a two-week run-in period without green tea, they were randomly assigned into one of the three groups, with a different daily intake of green tea; four cups of green tea per day (n=24), two cups of green tea per day (n=25), and the control group (n=14) with no green tea intake for two months. At baseline and after the intervention, blood tests, dietary, and anthropometric variables were assessed. The patients were instructed to maintain their usual dietary intake and normal physical activity.

**Results:** Consumption of four cups of GT per day caused a significant decrease in body weight (73.2 to 71.9) ( $P<0.001$ ), body mass index (27.4 to 26.9) ( $P<0.001$ ), waist circumference (95.8 to 91.5) ( $P<0.001$ ), and systolic blood pressure (126.2 to 118.6) ( $P<0.05$ ) in this group. No significant change was seen in the other groups and between group comparisons. The metabolic and oxidative stress parameters did not show any significant differences within and between groups.

**Conclusion:** Drinking four cups of green tea led to a significant reduction in weight and systolic blood pressure.

**خلفية البحث:** تهدف هذه الدراسة إلى استقصاء التأثيرات المحتملة للجرعات اليومية المختلفة من الشاي الأخضر على مدى 8 أسابيع على بعض مشعرات القياسات البشرية، المشعرات الاستقلابية والواسمات الحيوية للشدة التأكسدية عند مرضى الداء السكري.

**مواد وطرق البحث:** شملت هذه الدراسة السريرية العشوائية 63 من مرضى النمط الثاني للداء السكري (30 ذكراً و33 أنثى). تم بعد فترة أسبوعين من الامتناع عن تناول الشاي الأخضر تقسيم المرضى إلى 3 مجموعات بتناول جرعات يومية مختلفة من الشاي الأخضر: 4 أكواب من الشاي الأخضر يومياً (24 مريضاً)، كوبين من الشاي الأخضر يومياً (25 مريضاً)، ومجموعة الشاهد (14 مريضاً) دون تناول أية كمية من الشاي الأخضر وذلك لمدة شهرين. تم في الحالة القاعدية وبعد التداخل تقييم نتائج الاختبارات الدموية، المتغيرات المتعلقة بالحمية الغذائية والمتغيرات في القياسات البشرية. طلب من المرضى الحفاظ على مدخولهم الغذائي الاعتيادي ونشاطهم الفيزيائي المعتاد خلال فترة الدراسة.

**النتائج:** أحدث تناول 4 أكواب من الشاي الأخضر يومياً تناقصاً مهماً في الوزن (73.2 إلى 71.9)،  $p<0.001$ ، مشعر كتلة الجسم (27.4 إلى 26.9)،  $p<0.001$ ، محيط الخصر (95.8 إلى 91.5)،  $p<0.001$ ، والضغط الشرياني الانقباضي (126.2 إلى 118.6)،  $p<0.05$  لدى هذه المجموعة من المرضى. لم تلاحظ تغيرات هامة بالمقارنة مع المجموعتين الأخريين أو بالمقارنة فيما بينهما. من جهة أخرى لم تسجل المشعرات الاستقلابية ومشعرات الشدة التأكسدية أية اختلافات ضمن المجموعات أو اختلافات فيما بينها.

**الاستنتاجات:** يقود تناول 4 أكواب من الشاي الأخضر يومياً إلى تراجع هام في الوزن والضغط الشرياني الانقباضي.

## Serum vitamin-D predicts insulin resistance in individuals with prediabetes

دور مستوى الفيتامين D في المصل في التنبؤ بالمقاومة للأنسولين عند الأشخاص في مرحلة مقدمة الداء السكري

Dutta D, et al.

Indian J Med Res 2013 Dec;138(6):853-60.

**Background & objectives:** Patients with diabetes and vitamin-D insufficiency have increased insulin resistance. Similar observations among individuals with prediabetes are not well documented. The aim of this study was to find the occurrence of vitamin-D insufficiency/deficiency among individuals with prediabetes and to evaluate the relationship between vitamin-D status and insulin resistance.

**Methods:** One hundred fifty seven individuals with prediabetes who fulfilled all the inclusion and exclusion criteria underwent clinical examination, anthropometric measurements (waist circumference, waist-hip ratio, waist-height ratio) and blood sampling after overnight fast for estimation of fasting blood glucose, fasting insulin, 25(OH) vitamin-D, intact parathyroid hormone (iPTH) and lipid profile. One hour post 75 g glucose (1hPG) blood glucose during oral glucose tolerance test was measured.

**Results:** Vitamin-D deficiency/insufficiency was found in 115 (73.25%) individuals with prediabetes. Severe vitamin-D deficiency ( $<10$  ng/ml) was seen in 14.65 per cent individuals. Individuals with the lowest vitamin-D levels ( $<10$  ng/ml) had the highest insulin resistance (HOMA2-IR:  $2.04 \pm 0.67$ ). Serum 25(OH)D had a statistically significant inverse correlation with insulin resistance (HOMA2-IR;  $r = -0.33$ ;  $P = 0.008$ ), and positive correlation with insulin sensitivity (QUICKI;  $r = 0.39$ ;  $P = 0.002$ ), after adjusting for BMI and HbA1c. There was no correlation between vitamin-D status and estimated beta cell mass (HOMA- $\beta$ ). The mean waist-height ratio among individuals with prediabetes was 0.57 (normal  $<0.5$ ) indicating a high risk of cardiovascular morbidity. Individuals with elevated 1hPG  $>155$  mg/dl had significantly higher BMI and worse insulin resistance, and 1hPG correlated well with 2 hour post glucose blood glucose ( $r = 0.57$ ;  $P < 0.001$ ).

**Interpretations & conclusions:** Vitamin-D deficiency/insufficiency may have some role in the development/ worsening of insulin resistance in individuals with prediabetes in our country who have a high cardiovascular risk. Prospective studies on a large group of individuals need to be done to confirm the findings.

**خلفية وهدف البحث:** يلاحظ لدى مرضى الداء السكري وعوز الفيتامين D زيادة في المقاومة للأنسولين، إلا أن الموجودات المشابهة التي لوحظت عند الأشخاص في مرحلة مقدمة السكري لم توثق بشكل جيد. تهدف هذه الدراسة إلى تحديد حدوث نقص/عوز الفيتامين D في حالات مقدمة الداء السكري وتقييم العلاقة بين حالة الفيتامين D والمقاومة للأنسولين.

**طرق البحث:** شملت الدراسة 157 مريضاً بحالات مقدمة الداء السكري حققوا معايير القبول والاستبعاد الخاصة بالدراسة خضعوا للفحص السريري، إجراء القياسات البشرية (محيط الخصر، نسبة الخصر للورك ونسبة الخصر للطول)، كما تم الحصول على عينات دموية بعد الصيام لفحص مستويات السكر الصيامية، الأنسولين الصيامي، مستويات 25- هيدروكسي فيتامين D وهرمون جارات الدرق السوي iPTH وشاكلة شحوم المصل. كما تم قياس مستوى سكر الدم بعد ساعة من إعطاء جرعة 75 غ من الجلوكوز خلال اختبار تحمل السكر.

**النتائج:** لوحظ وجود نقص/عوز في الفيتامين D عند 115 من حالات مقدمة الداء السكري (73.25%)، كما لوحظ عوز شديد في الفيتامين D (أقل من 10 نانوغرام/مل) في 14.65% من الحالات. لوحظ لدى الأشخاص ذوو المستويات الأقل من الفيتامين D (دون 10 نانوغرام/مل) القيم الأعلى للمقاومة للأنسولين (المقاومة للأنسولين HOMA2-IR:  $2.04 \pm 0.67$ ). لوحظ أن المستويات المصلية لـ 25- هيدروكسي فيتامين D ترتبط بعلاقة عكسية هامة إحصائياً مع المقاومة للأنسولين ( $r = -0.33$ ;  $p = 0.008$ )، وبالعلاقة إيجابية مع الحساسية للأنسولين (QUICKI:  $r = 0.39$ ;  $p = 0.002$ ) وذلك بعد إجراء التعديل بالنسبة لمشعر كتلة الجسم BMI وقيم الخضاب السكري HbA1c. لم يلاحظ وجود ارتباط بين حالة الفيتامين D والكتلة التقديرية للخلايا بيتا (HOMA- $\beta$ ). بلغ متوسط نسبة الخصر للطول عند الأشخاص بمرحلة مقدمة الداء السكري 0.57 (القيمة الطبيعية دون 0.5) الأمر الذي يشير لخطورة عالية للمراضة القلبية الوعائية لديهم. لوحظ أن حالات ارتفاع مستوى السكر بعد ساعة من إعطاء الجلوكوز لقيم  $<155$  ملغ/دل تترافق مع قيم أعلى وبشكل هام لمشعر كتلة الجسم BMI وسوء أكبر في المقاومة للأنسولين، مع ارتباط قيم سكر الدم بعد ساعة من إعطاء الجلوكوز بشكل كبير



مع قيم السكر بعد ساعتين من إعطاء الجلوكوز ( $r=0.57$ ,  $p>0.001$ ).  
التفسير والاستنتاجات: قد يساهم نقص/عوز الفيتامين D بدورٍ ما في تطور أو تفاقم المقاومة للأنسولين عند الأشخاص بمرحلة مقدمة الداء السكري لدى المجموعة السكانية لدينا والتي لديها خطورة قلبية وعائية عالية. يجب إجراء المزيد من الدراسات المستقبلية بأعداد أكبر من الأشخاص لتأكيد هذه الموجودات.

## Allergic And Immunologic Diseases

### أمراض المناعة والتحسس

#### Peanut, milk, and wheat intake during pregnancy is associated with reduced allergy and asthma in children

تناول الفول السوداني، الحليب والقمح خلال الحمل يترافق مع تراجع في الأرجية والربو عند الأطفال

Bunyavanich S, et al.  
J Allergy Clin Immunol 2014 Feb 9.

**Background:** Maternal diet during pregnancy may affect childhood allergy and asthma.

**Objective:** We sought to examine the associations between maternal intake of common childhood food allergens during early pregnancy and childhood allergy and asthma.

**Methods:** We studied 1277 mother-child pairs from a US prebirth cohort unselected for any disease. Using food frequency questionnaires administered during the first and second trimesters, we assessed maternal intake of common childhood food allergens during pregnancy. In mid-childhood (mean age, 7.9 years), we assessed food allergy, asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis by questionnaire and serum-specific IgE levels. We examined the associations between maternal diet during pregnancy and childhood allergy and asthma. We also examined the cross-sectional associations between specific food allergies, asthma, and atopic conditions in mid-childhood.

**Results:** Food allergy was common (5.6%) in mid-childhood, as was sensitization to at least 1 food allergen (28.0%). Higher maternal peanut intake (each additional z score) during the first trimester was associated with 47% reduced odds of peanut allergic reaction (odds ratio [OR], 0.53; 95% CI, 0.30-0.94). Higher milk intake during the first trimester was associated with reduced asthma (OR, 0.83; 95% CI, 0.69-0.99) and allergic rhinitis (OR, 0.85; 95% CI, 0.74-0.97). Higher maternal wheat intake during the second trimester was associated with reduced atopic dermatitis (OR, 0.64; 95% CI, 0.46-0.90). Peanut, wheat, and soy allergy were each cross-sectionally associated with increased childhood asthma, atopic dermatitis, and allergic rhinitis (ORs, 3.6 to 8.1).

**Conclusion:** Higher maternal intake of peanut, milk, and wheat during early pregnancy was associated with reduced odds of mid-childhood allergy and asthma.

**خلفية البحث:** يمكن للحمية الغذائية المعتمدة لدى الأم خلال الحمل أن تؤثر على تطور الحالات الأرجية والربو عند الأطفال.

**هدف البحث:** استقصاء العلاقة بين تناول الأم للمواد الغذائية المؤرجة الشائعة عند الأطفال خلال المراحل الباكرة من الحمل وحدث الأرجية والربو عند الأطفال.

**طرق البحث:** تمت دراسة 1277 من الثنائيات (أم-طفل) من مجموعة أترابية قبل الولادة في الولايات المتحدة. تم باستخدام استجواب تواتر تناول الغذاء خلال الثلث الأول والثاني من الحمل تقييم تناول الأم للمؤرجات الغذائية الشائعة عند الأطفال خلال فترة الحمل. تم خلال منتصف فترة الطفولة (متوسط العمر 7.9 سنة) تقييم الأرجية الغذائية، الربو، التهاب الأنف الأرجي والتهاب الجلد التأتبي عبر الاستجواب ومستويات أضداد IgE النوعية في المصل. تمت دراسة العلاقة بين الحمية الغذائية لدى الأم خلال الحمل والأرجية والربو عند الأطفال، كما تمت دراسة العلاقات المقطعية المستعرضة بين مؤرجات

غذائية معينة والربو، الحالات التأتبية في منتصف فترة الطفولة.

**النتائج:** لوحظ شيوع الأرجية الغذائية في منتصف فترة الطفولة (5.6%) والتحسن لمؤرج غذائي واحد على الأقل (28.0%). ترافق المدخول الأعلى من الفول السوداني عند الأم (لكل نقطة z إضافية) خلال الثلث الأول من الحمل مع تراجع 47% في أرجحية الارتكاس الأرجي للفول السوداني عند الأطفال (نسبة الأرجحية 0.53، بفواصل ثقة 95%: 0.30-0.94). من جهة أخرى ترافقت زيادة مدخول الحليب خلال الثلث الأول من الحمل مع تراجع حالات الربو (نسبة الأرجحية 0.83، بفواصل ثقة 95%: 0.69-0.99) والتهاب الأنف الأرجي (نسبة الأرجحية 0.85، بفواصل ثقة 95%: 0.74-0.97). ترافقت زيادة مدخول القمح عند الأم خلال الثلث الثاني من الحمل مع تراجع في حالات التهاب الجلد التأتبي (نسبة الأرجحية 0.64، بفواصل ثقة 95%: 0.46-0.90). ترافقت الأرجية للفول السوداني، القمح أو الصويا مع زيادة حالات الربو، التهاب الجلد التأتبي والتهاب الأنف الأرجي عند الأطفال (نسب الأرجحية 3.6-8.1).

**الاستنتاجات:** تتوافق زيادة تناول الأم للفول السوداني، الحليب والقمح خلال المراحل الباكرة من الحمل مع تراجع في أرجحية حدوث الحالات الأرجية والربو في منتصف فترة الطفولة.

## Hematology And Oncology

### أمراض الدم والأورام

#### Tumor-stroma ratio is an independent predictor for survival in early cervical carcinoma

نسبة اللحمية الورمية كمشر تنبؤي مستقل للبقاء في المراحل الباكرة من سرطان عنق الرحم

Liu J, et al.

Gynecol Oncol 2013 Nov 9.

**Objective:** Tumor-stroma ratio (TSR) has recently been identified as an independent prognostic parameter for several solid tumors. The aim of the present study was to evaluate the prognostic role of TSR in early cervical cancer.

**Methods:** A cohort of 184 patients who had surgery for early stage cervical cancer (FIGO [International Federation of Gynecology and Obstetrics] stage IA2-IIA) were enrolled in this study. TSR was estimated on hematoxylin-eosin-stained tissue sections from the most invasive part of the primary tumor. Patients with less than 50% stroma were classified as stroma-poor and patients with  $\geq 50\%$  stroma were classified as stroma-rich. The relationship between TSR and survival time was statistically analyzed.

**Results:** The disease-free survival and overall survival rates were 88.44% and 92.52%, respectively, in the stroma-poor group, and 62.16% and 70.27%, respectively, in the stroma-rich group. Both the disease-free and overall survival rates in the stroma-poor group were significantly better than those in the stroma-rich group ( $p=0.001$ ). In a multivariate analysis, TSR was further confirmed as a significant prognostic factor for disease-free survival (hazard ratio 3.125;  $p=0.005$ ) and overall survival (hazard ratio 3.464;  $p=0.003$ ), independent of tumor size, FIGO stage and lymph node metastasis.

**Conclusion:** Our study identified that TSR was an independent prognostic factor of early cervical cancer. Patients with stroma-rich tumors had worse prognosis and higher risk of relapse compared with those with stroma-poor tumors. Considering its simplicity and availability for conventional clinical pathology, TSR may serve as a new prognostic histological characteristic in early cervical cancer.

**هدف البحث:** تم مؤخراً تعيين نسبة اللحمية الورمية TSR كمشرٍ إنذاري مستقل في عدد من الأورام الصلبة. تهدف هذه الدراسة إلى تقييم الدور الإنذاري لنسبة اللحمية الورمية في الحالات الباكرة من سرطان عنق الرحم.

**طرق البحث:** شملت هذه الدراسة 184 مريضة من الخاضعات للجراحة لمراحل باكرة من سرطان عنق الرحم (المراحل IA2-IIA حسب الاتحاد العالمي

للمولدين وأطباء النساء (FIGO). تم تقدير نسبة اللحمية الورمية TSR عبر تلوين المقاطع النسيجية المأخوذة من الجزء الأكثر غزواً من الورم البدئي بالهيماتوكسيلين إيوزين. تم تصنيف مرضى نسبة اللحمية ما دون 50% كمجموعة اللحمية الفقيرة، ومرضى نسبة اللحمية  $\leq 50\%$  كمجموعة اللحمية الغنية. تم إجراء تحليل إحصائي للعلاقة بين نسبة اللحمية الورمية ومدة البقاء.

**النتائج:** بلغت معدلات البقاء مع التحرر من المرض ومعدلات البقاء الإجمالية الملاحظة 88.44% و 92.52% على الترتيب في مجموعة مرضى اللحمية الفقيرة، و 62.16% و 70.27% على الترتيب في مجموعة اللحمية الغنية. لوحظ أن معدلات البقاء مع التحرر من المرض ومعدلات البقاء الإجمالية لدى مرضى مجموعة اللحمية الفقيرة كانت أفضل وبشكل هام إحصائياً من تلك الملاحظة لدى مرضى مجموعة اللحمية الغنية ( $p=0.001$ ). تعزز من خلال التحليل متعدد المتغيرات دور نسبة اللحمية الورمية TSR كعامل إنداري هام للبقاء مع التحرر من المرض (نسبة الخطورة 3.125،  $p=0.005$ ) والبقاء الإجمالية (نسبة الخطورة 3.464،  $p=0.003$ ) وبشكل مستقل عن حجم الورم، مرحلة الورم حسب FIGO ونقائل العقد اللمفاوية.

**الاستنتاجات:** حددت هذه الدراسة دور نسبة اللحمية الورمية TSR كعامل إنداري مستقل في المراحل الباكرة من سرطان عنق الرحم. لوحظ لدى مرضى الأورام ذات اللحمية الغنية إنذاراً أسوأ وخطورة أعلى للنكس بالمقارنة مع مرضى الأورام ذات اللحمية الفقيرة. وبالأخذ بالاعتبار بساطة وتوافر دراسة نسبة اللحمية الورمية TSR في العمل الروتيني في التشريح المرضي السريري، فإن نسبة اللحمية الورمية قد تعمل كخاصية إنذارية نسيجية جديدة في المراحل الباكرة من سرطان عنق الرحم.

### Diagnostic value of preoperative serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 in colorectal cancer

القيمة التشخيصية للمستويات المصلية قبل الجراحة من المستضد الجنيني السرطاني والمستضد الكربوهيدراتي 19-9 في حالات سرطان الكولون والمستقيم

Polat E, et al.

Curr Oncol 2014 Feb;21(1):e1-7. doi: 10.3747/co.21.1711.

**Background:** Since the first introduction of tumour markers, their usefulness for diagnosis has been a challenging question. The aim of the present prospective study was to investigate, in colorectal cancer patients, the relationship between preoperative tumour marker concentrations and various clinical variables.

**Methods:** The study prospectively enrolled 131 consecutive patients with a confirmed diagnosis of colorectal carcinoma and 131 age- and sex-matched control subjects with no malignancy. The relationships of the tumour markers carcinoembryonic antigen (cea) and carbohydrate antigen (ca) 19-9 with disease stage, tumour differentiation (grade), mucus production, liver function tests, T stage, N stage, M stage were investigated.

**Results:** Serum concentrations of cea were significantly higher in the patient group than in the control group ( $p=0.001$ ); they were also significantly higher in stage iii ( $p=0.018$ ) and iv disease ( $p=0.001$ ) than in stage i. Serum concentrations of cea were significantly elevated in the presence of spread to lymph nodes ( $p=0.005$ ) in the patient group. Levels of both tumour markers were significantly elevated in the presence of distant metastasis in the patient group ( $p=0.005$  for cea;  $p=0.004$  for ca 19-9).

**Conclusions:** Preoperative levels of cea and ca 19-9 might provide an estimate of lymph node invasion and distant metastasis in colorectal cancer patients.

**خلفية البحث:** منذ اكتشاف الواسمات الورمية بقي التساؤل حول فائدتها التشخيصية من التحديات القائمة. تهدف هذه الدراسة الاستباقية إلى استقصاء العلاقة بين تراكيز الواسمات الورمية قبل الجراحة وعدد من المتغيرات السريرية المختلفة عند مرضى سرطان الكولون والمستقيم.

**طرق البحث:** شملت هذه الدراسة المستقبلية 131 مريضاً بتشخيص مؤكد لسرطان في الكولون والمستقيم مع 131 من الشواهد الأصحاء لا يعانون من أية خباثة موافقين لمجموعة المرضى من ناحية العمر والجنس. تم استقصاء العلاقة بين الواسمات الورمية (المستضد الجنيني السرطاني CEA والمستضد الكربوهيدراتي CA 19-9) ومرحلة المرض، تمايز الورم (الدرجة)، إنتاج المخاط، اختبارات وظائف الكبد، مرحلة الورم T، نقائل العقد اللمفاوية N والنقائل البعيدة M.

**النتائج:** لوحظ أن التراكيز المصلية للمستضد CEA كانت أعلى وبشكل هام عند مجموعة المرضى مقارنةً بمجموعة الشاهد ( $p=0.001$ )، كما أنها كانت

أعلى وبشكل هام أيضاً في المراحل iii ( $p=0.018$ ) و iv ( $p=0.001$ ) من الداء بالمقارنة مع المرحلة i. تبين وجود ارتفاع هام في تراكيز CEA عند انتشار الورم للعقد اللمفاوية ( $p=0.005$ ) عند مجموعة المرضى. سجل ارتفاع في مستويات كلا الواسمين CEA و CA 19-9 عند وجود نقائل بعيدة للورم في مجموعة المرضى ( $p=0.005$  بالنسبة للمستضد CEA و  $p=0.004$  بالنسبة للمستضد CA 19-9).  
**الاستنتاجات:** قد تمثل مستويات CEA و CA 19-9 قبل الجراحة معياراً تقديرياً لاجتياح الورم للعقد اللمفاوية والنقائل البعيدة عند مرضى سرطان الكولون والمستقيم.

## Urology And Nephrology

### أمراض الكلية والجهاز البولي

#### Association of serum calcium with level of blood pressure in type 2 diabetic patients

العلاقة بين كالسيوم المصل ومستوى ضغط الدم عند مرضى النمط الثاني للداء السكري

Behradmanesh S, et al.

J Nephropathol 2013 Oct;2(4):254-7.

**Introduction:** Hypertension and diabetes are two common diseases and they affect the same major target organs.

**Objectives:** In this study, we sought to investigate the probable association of serum calcium with levels of systolic and blood pressure in a group of type 2 diabetic (T2D) patients.

**Patients and methods:** A total of 60 patients with T2D were enrolled to the study. To determine serum creatinine, calcium and hemoglobin A1c (HbA1c), venous blood samples were obtained in the fasting state.

**Results:** Among 60 participants, 56.7% were female. Mean of ages was  $57 \pm 8.3$  years. Mean of systolic and diastolic blood pressure were  $133 \pm 13$  mmHg and  $84 \pm 7.4$  mmHg, respectively. Mean of serum calcium was  $9.0 \pm 0.4$  mg/dl. In this study, there was no significant difference of serum calcium and HbA1c between males and females. A significant inverse correlation of serum calcium with level of diastolic blood pressure ( $r=-0.261$ ,  $p=0.046$ ) was seen (adjusted for duration of diabetes). Moreover, a negative correlation of systolic blood pressure with level of serum calcium was existed, however, this correlation was not significant ( $r=-0.232$ ,  $p=0.080$ ) [adjusted for duration of diabetes].

**Conclusions:** We found a significant inverse correlation of serum calcium with level of diastolic blood pressure. We propose to more attention to serum calcium during the treatment of hypertension in diabetic patients.

**مقدمة:** يعتبر ارتفاع التوتر الشرياني والداء السكري من الأمراض الشائعة والتي تؤثر على الأعضاء المستهدفة الهامة نفسها.

**هدف البحث:** استقصاء الترافق المحتمل بين كالسيوم المصل ومستويات ضغط الدم عند مجموعة من مرضى النمط الثاني للداء السكري.

**مرضى وطرق البحث:** شملت الدراسة 60 مريضاً من مرضى النمط الثاني للداء السكري. تم الحصول على عينات من الدم الوريدي على الصيام لتحديد المستويات المصلية للكرياتينين والخضاب السكري HbA1c.

**النتائج:** شملت الدراسة 60 مريضاً منهم 56.7% من الإناث، بمتوسط أعمار  $57 \pm 8.3$  سنة. بلغ متوسط ضغط الدم الانقباضي والانقباضي  $133 \pm 13$  و  $84 \pm 7.4$  ملم. رُتّب على الترتيب، بينما بلغ متوسط مستويات الكالسيوم في المصل  $9.0 \pm 0.4$  ملغ/دل. لوحظ في هذه الدراسة عدم وجود اختلاف هام في مستويات الكالسيوم المصلية والخضاب السكري HbA1c بين الذكور والإناث. لوحظت علاقة عكسية هامة بين مستويات الكالسيوم المصلية ومستوى ضغط الدم الانقباضي ( $r=-0.261$ ,  $p=0.046$ ) (المعدلة بالنسبة لمدة الداء السكري). علاوة على ذلك فقد لوحظت علاقة سلبية بين ضغط الدم الانقباضي ومستوى كالسيوم المصل، إلا أن هذه العلاقة لم تصل لدرجة الأهمية الإحصائية ( $r=-0.232$ ,  $p=0.080$ ) (المعدلة بالنسبة لمدة الداء السكري).

**الاستنتاجات:** أظهرت هذه الدراسة وجود علاقة عكسية هامة بين مستويات الكالسيوم المصلية ومستوى ضغط الدم الانقباضي. نقترح زيادة التركيز على الكالسيوم المصلي خلال معالجة حالات فرط التوتر الشرياني عند المرضى السكريين.

## Psychiatry

## الطب النفسي

### Pharmacologic treatment of depression in the elderly

### المعالجة الدوائية للاكتئاب عند المسنين

Frank C.

Can Fam Physician 2014 Feb;60(2):121-6.

**Objective:** To discuss pharmacologic treatment of depression in the elderly, including choice of antidepressants, titration of dose, monitoring of response and side effects, and treatment of unresponsive cases.

Sources of information: The 2006 Canadian Coalition for Seniors' Mental Health guideline on the assessment and treatment of depression was used as a primary source. To identify articles published since the guideline, MEDLINE was searched from 2007 to 2012 using the terms depression, treatment, drug therapy, and elderly.

**Main message:** The goal of treatment should be remission of symptoms. Improvement of symptoms can be monitored by identifying patient goals or by use of a clinical tool such as the Patient Health Questionnaire-9. Treatment should be considered in 3 phases: an acute treatment phase to achieve remission of symptoms, a continuation phase to prevent recurrence of the same episode of illness (relapse), and a maintenance (prophylaxis) phase to prevent future episodes (recurrence). Initial dosing should be half of the usual adult starting dose and be titrated regularly until the patient responds, until the maximum dose is reached, or until side effects limit further increases. Common side effects of medications include falls, nausea, dizziness, headaches, and, less commonly, hyponatremia and QT interval changes. Strategies for switching or augmenting antidepressants are discussed. Older patients should be treated for at least a year from when clinical improvement is noted, and those with recurrent depression or severe symptoms should continue treatment indefinitely. Treatment of specific situations such as severe depression or depression with psychosis is discussed, including the use of electroconvulsive therapy. Criteria for referral to geriatric psychiatry are provided; however, many family physicians do not have easy access to this resource or to other nonpharmacologic clinical strategies.

**Conclusion:** The effectiveness of pharmacologic treatment of depression is not substantially affected by age. Identification of depression, choice of appropriate treatment, titration of medications, monitoring of side effects, and adequate duration of treatment will improve outcomes for older patients.

**هدف البحث:** مناقشة المعالجة الدوائية للاكتئاب عند المسنين بما فيها خيارات الأدوية المضادة للاكتئاب، معايير الجرعة الدوائية، مراقبة الاستجابة والتأثيرات الجانبية ومعالجة الحالات غير المستجيبة.

**مصدر المعلومات:** استخدمت توصيات الائتلاف الكندي للصحة النفسية لعام 2006 حول تقييم ومعالجة الاكتئاب كمصدر أساسي للمعلومات. وبغية تحديد المقالات المنشورة بعد هذه التوصيات فقد تم إجراء بحث عبر MEDLINE من عام 2007 وحتى عام 2012 باستخدام كلمات الاكتئاب، المعالجة، المعالجة الدوائية والمسنين.

**الرسالة الأساسية:** يجب أن يكون تراجع الأعراض هو الهدف الأساسي من المعالجة. يمكن مراقبة تحسن الأعراض عبر تحديد أهداف المرضى أو عبر استخدام أداة سريرية مثل استجواب صحة المرضى 9. يجب أخذ العلاج بالاعتبار في 3 أطوار: طور المعالجة الحادة لتحقيق هجوع الأعراض، طور الاستمرارية لمنع عودة النوب المرضية نفسها (النكس)، وطور الصيانة (الوقاية) لمنع تطور نوب مستقبلية. يجب اعتماد جرعة دوائية بدئية تعادل نصف الجرعة البدئية الاعتيادية المستخدمة عند البالغين ومعايرتها بشكل منتظم حتى الوصول للاستجابة، أو الوصول للجرعة العظمى، أو تطور التأثيرات الجانبية التي تعيق التقدم في زيادة الجرعة. تتضمن التأثيرات الجانبية لهذه الأدوية كل من السقوط، الغثيان، الدوخة، الصداع وبشكل أقل شيوعاً نقص



صوديوم الدم والتغيرات في الفترة QT. تمت مناقشة طرق التبديل أو التعزيز في الأدوية المضادة للاكتئاب. يجب معالجة المرضى الأكبر عمراً لمدة سنة على الأقل بعد ملاحظة التحسن في الأعراض، مع الاستمرار بالمعالجة لأجل غير محدد في حالات نكس الاكتئاب أو الأعراض الشديدة. تمت مناقشة معالجة الحالات الخاصة مثل الاكتئاب الشديد أو الاكتئاب المترافق مع ذهان وهو ما يتضمن استخدام المعالجة بالتخليج الكهربائي. تم وضع معايير تحويل المرضى إلى العيادة النفسية عند المسنين، وذلك رغم أن الكثير من العائلات ليس لديها القدرة للوصول إلى هذا المصدر العلاجي أو للوسائل السريرية العلاجية غير الدوائية الأخرى.

**الاستنتاجات:** لا تتأثر فعالية المعالجة الدوائية للاكتئاب بشكل كبير تبعاً للعمر. إن تحديد وجود الاكتئاب، اختيار الدواء المناسب للحالة، معايرة الجرعة الدوائية، مراقبة التأثيرات الجانبية وتطبيق المعالجة لمدة كافية سوف يحسن من النتائج الملاحظة عند المرضى المسنين.

## Dermatology

### الأمراض الجلدية

#### Effectiveness and safety of topical emollients in the treatment of PUVA-induced pruritus

فعالية وسلامة استخدام المطريات الموضعية في معالجة الحكة المحرصة بالمعالجة بالأشعة فوق البنفسجية مع psoralen (PUVA)

Turan E, et al.

Adv Clin Exp Med 2013 Sep-Oct;22(5):715-720.

**Background:** In this study we tried to assess the efficacy of topical emollients in the treatment of patients with PUVA-induced pruritus.

**Material and methods:** 41 patients over 18 years of age, who received PUVA treatment in the phototherapy unit, were included in the study. Patients were randomly divided into two groups; Group I was administered with a 4% urea lotion and Group II was administered with liquid petrolatum. The follow-up period was minimum 4 weeks. During the first 2 weeks, patients were administered topical emollients and received PUVA treatment together. The next 2 weeks, they continued PUVA treatment without any medication.

**Results:** When time-dependent changes in the visual analogue scale scores for pruritus of both groups were considered, both treatment methods were found to be remarkably successful ( $p < 0.0001$ ). In addition, an insignificant group-time interaction was identified ( $p = 0.753$ ).

**Conclusions:** Topical emollients were found to be effective in the treatment of PUVA-induced pruritus. Both forms of medication can be successfully administered and increase the patient's compliance with medication.

**خلفية البحث:** تم في هذه الدراسة محاولة تقييم فعالية المطريات الموضعية في معالجة الحكة المحرصة بالمعالجة بالأشعة فوق البنفسجية مع psoralen (PUVA).

**طرق البحث:** شملت الدراسة 41 مريضاً ممن تجاوزوا 18 سنة من العمر خضعوا للمعالجة بالأشعة فوق البنفسجية مع psoralen (PUVA) في قسم المعالجة الضوئية. تم عشوائياً تقسيم المرضى إلى مجموعتين: تم إعطاء المجموعة I دهون البولة 4% بينما أعطيت المجموعة II الفازلين السائل. استمرت المتابعة لمدة 4 أسابيع على الأقل حيث تم خلال أول أسبوعين إعطاء المطريات الموضعية وإجراء المعالجة الضوئية بشكل متزامن، في حين استمرت المعالجة الضوئية دون أدوية أخرى في الأسبوعين الآخرين.

**النتائج:** تم الأخذ بالاعتبار التغيرات المرتبطة بالزمن على نقاط سلم المحاكاة البصرية في موضوع الحكة في كلتا المجموعتين، حيث لوحظ أن كلتا الطريقتين العلاجيتين كانتا ناجحتين على نحو ملفت ( $p < 0.0001$ )، كما لوحظ تفاعل متبادل (قليل الأهمية) بين المجموعة-الزمن ( $p = 0.753$ ).

**الاستنتاجات:** لوحظ من خلال هذه الدراسة فعالية المطريات الموضعية في معالجة الحكة المحرصة بالمعالجة بالأشعة فوق البنفسجية مع psoralen (PUVA). يمكن إعطاء الشكلين العلاجيين السابقين بشكل ناجح مما يساعد على زيادة مطاوعة المرضى على المعالجة.

## Ophthalmology

### الأمراض العينية

#### Relation of smoking, drinking, and physical activity to changes in vision over a 20-year period

العلاقة بين التدخين، تناول الكحول والنشاط الفيزيائي مع التغيرات في الرؤية خلال مدة 20 عاماً

Klein R, et al.

Ophthalmology 2014 Feb 27.

**Objective:** To describe the relationships of lifestyle characteristics to changes in vision and incidence of visual impairment (VI) over a 20-year period in the Beaver Dham Eye Study (BDES).

**Design:** Longitudinal, population-based cohort study.

**Participants:** A cohort of 4926 persons aged 43 to 86 years participated in the baseline examinations in 1988-1990, and 3721, 2962, 2375, and 1913 persons participated in follow-up examinations in 1993-1995, 1998-2000, 2003-2005, and 2008-2010, respectively.

**Methods:** Best-corrected visual acuity (BCVA) measured by a modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study protocol.

**Main outcome measure:** Change in number of letters read correctly and incidence of VI based on BCVA in the better eye assessed at each examination over a 20-year period.

**Results:** The 20-year cumulative incidence of VI was 5.4%. There was a mean loss of 1.6 letters between examinations, with a 20-year loss of 6.6 letters. While adjusting for age, income, and age-related macular degeneration (AMD) severity, being a current or past smoker was related to a greater change in the numbers of letters lost. Persons who had not consumed alcoholic beverages over the past year and sedentary persons had higher odds of incident VI than persons who drank occasionally or who were physically active. For example, in women with early AMD and annual household income less than \$10 000, the estimated 20-year cumulative incidence of VI in those who drank occasionally and were physically active was 5.9% compared with 25.8% in women who had not consumed alcoholic beverages over the past year and were sedentary.

**Conclusions:** Three modifiable behaviors-smoking, drinking alcohol, and physical activity-were associated with changes in vision. Further evidence that changes in these behaviors will result in less loss of vision is needed because of the expected increase in the burden of VI due to the aging of the population.

**هدف البحث:** تحديد العلاقة بين خصائص نمط الحياة والتغيرات الطارئة على الرؤية وحدث تراجع البصر خلال فترة 20 سنة في دراسة Beaver Dham.

**نمط البحث:** دراسة سكانية أترابية طولانية.

**المشاركون في البحث:** شملت الدراسة عينة سكانية مكونة من 4926 شخصاً أعمارهم بين 43-86 سنة شاركوا في الفحوصات القاعدية بين عامي 1988-1990، و3721، و2962، و2375 و1913 شخصاً شاركوا في فحوصات المتابعة في الفترات بين أعوام 1993-1995، 1998-2000، 2003-2005 و2008-2010 على الترتيب.

**طرق البحث:** تم قياس حدة البصر المصححة الأفضل BCVA من خلال منهج دراسة المعالجة الباكرا لاعتلال الشبكية السكري المعدل. قياس النتائج الرئيسية: تم قياس التغير في عدد الحروف المقروءة بشكل صحيح وحدث التراجع في البصر VI بناء على حدة البصر المصححة الأفضل.

في العين الأفضل والذي جرى تقييمه في كل فحص على مدى 20 عاماً. **النتائج:** بلغ معدل الحدوث التراكمي لتراجع حدة البصر على مدى 20 عاماً 5.4%. حدثت خسارة وسطية بمقدار 1.6 حرفاً بين الفحوصات، بمجموع خسارة أحرف إجمالية خلال مدة 20 عاماً بلغ 6.6 حرفاً. تبين لدى إجراء التعديل بالنسبة للعمر، الدخل المادي، والتغيرات التنكسية المرتبطة بالعمر في اللطخة أن وجود قصة حالية أو سابقة للتدخين ارتبط مع حدوث تغيرات أكبر في عدد الحروف المفقودة. لوحظ أن الأشخاص الذين لم يتناولوا المشروبات الكحولية خلال العام السابق للدراسة والأشخاص الممارسين للنشاطات الفيزيائية. فعلى سبيل المثال لوحظ لدى النساء في الحالات الباكسة من تنكس اللطخة المرتبط بالعمر مع دخل سنوي دون 10000 دولار أن معدل الحدوث التراكمي التقديري لتراجع البصر على مدى 20 عاماً بلغ 5.9% عند تناول الكحول بين الحين والآخر وممارسة النشاطات الفيزيائية مقارنة بـ 25.8% عند عدم تناول الكحول وعدم وجود نشاط فيزيائي خلال السنة الماضية. **الاستنتاجات:** ترافقت ثلاثة أنماط سلوكية قابلة للتعديل بالنسبة للتدخين، تناول الكحول والنشاط الفيزيائي مع التغيرات في الرؤية. يجب الحصول على دلائل إضافية على دور التعديل في هذه العوامل في الحد من تراجع البصر وذلك نتيجة الزيادة المتوقعة في عبء حالات تراجع البصر نتيجة حالة تقدم العمر في المجتمع.

### Intravitreal fasudil combined with bevacizumab for treatment of refractory diabetic macular edema

حقن fasudil ضمن الزجاجي بالمشاركة مع bevacizumab في معالجة الحالات المعقدة من وذمة اللطخة السكرية

Nourinia R, et al.

J Ophthalmic Vis Res 2013 Oct;8(4):337-40.

**Purpose:** To evaluate the effect of intravitreal injection of a Rho-associated protein kinase (ROCK) inhibitor (Fasudil, Asahi Kasei Pharma Corporation, Tokyo, Japan) combined with intravitreal bevacizumab (IVB) on refractory diabetic macular edema (DME).

**Methods:** This prospective, interventional case series included 15 eyes of 15 patients with DME unresponsive to previous IVB injections. Eligible eyes underwent intravitreal injection of 0.025 mg Fasudil and 1.25 mg bevacizumab. Best corrected visual acuity (BCVA) and central macular thickness (CMT) were evaluated before and 4 weeks after treatment.

**Results:** Mean age was  $64.6 \pm 7.3$  (range, 49-79) years and mean number of previous IVB injections was 2.8. Mean pre-injection BCVA was  $0.84 \pm 0.35$  LogMAR, which was improved to  $0.49 \pm 0.29$  LogMAR four weeks after intervention ( $P=0.003$ ). Mean CMT was decreased from  $448 \pm 123$   $\mu$ m before treatment, to  $347 \pm 76$   $\mu$ m at four weeks ( $P=0.001$ ); no adverse event was observed during the study period.

**Conclusions:** Intravitreal ROCK inhibitors seem to entail structural and visual benefits in eyes with DME refractory to IVB monotherapy.

**هدف البحث:** تقييم تأثير الحقن ضمن الزجاجي لمثبط البروتين كيناز المرافق لـ Rho (ROCK) (Fasudil, Asahi Kasei Pharma Corporation,) (Tokyo, Japan) بالمشاركة مع المعالجة بحقن bevacizumab ضمن الزجاجي IVB في الحالات المعقدة من وذمة اللطخة في سياق الداء السكري DME.

**طرق البحث:** شملت هذه الدراسة المستقبلية التداخلية مجموعة من الحالات تضمنت 15 عيناً عند 15 مريضاً بحالات وذمة لطخة سكرية غير مستجيبة على المعالجات السابقة بحقن bevacizumab ضمن الزجاجي. خضعت العين المقبولة بالدراسة إلى حقن ضمن الزجاجي لـ 0.025 ملغ من Fasudil مع 1.25 ملغ من bevacizumab. تم تقييم القدرة البصرية المصححة الأفضل BCVA وسماكة اللطخة المركزية CMT قبل المعالجة وبعدها بـ 4 أسابيع.

**النتائج:** بلغ متوسط أعمار المرضى  $64.6 \pm 7.3$  سنة (تراوح بين 49-79 سنة) فيما بلغ متوسط عدد المرات السابقة لحقن bevacizumab ضمن

الزجاجي 2.8. بلغ متوسط القدرة البصرية المصححة الأفضل BCVA قبل الحقن  $0.35 \pm 0.84$  LogMAR والذي تحسن إلى  $0.29 \pm 0.49$  LogMAR بعد 4 أسابيع من الحقن ( $p=0.003$ ). تناقص متوسط سماكة اللطخة المركزية CMT من  $123 \pm 448$  ميكرومتر قبل المعالجة إلى  $76 \pm 347$  ميكرومتر بعد 4 أسابيع من العلاج ( $p=0.001$ ). لم تلاحظ تأثيرات غير مرغوبة ناتجة عن المعالجة خلال فترة الدراسة. الاستنتاجات: يتميز حقن مثبطات bevacizumab ضمن الزجاجي بإحداث فوائد بنبوية وبصرية في العين المصابة في حالات وذمة اللطخة في سياق الداء السكري المعنونة على المعالجة المنفردة بحقن bevacizumab ضمن الزجاجي.

## Anaesthesia And Intensive Care Medicine

### التخدير والعناية المركزة

#### Shoulder-tip pain during cesarean section under combined spinal-epidural anesthesia

الألم في ذروة الكتف خلال العمليات القيصرية المجرة تحت التخدير المشترك الشوكي-فوق الجافية

Kikuchi C, et al.

Masui 2014 Feb;63(2):149-52.

**Background:** Although shoulder-tip pain during cesarean section has been reported, little is known about this entity. We investigated the incidence of shoulder-tip pain in patients undergoing cesarean delivery under combined spinal-epidural anesthesia (CSEA). Next, we studied whether head-up position during surgery reduced the incidence of shoulder-tip pain due to prevention of the spread of blood and amniotic fluid from the subphrenic space.

**Methods:** Women with ASA physical status I or II undergoing elective or emergency cesarean delivery under CSEA at our hospital were enrolled in this study. In all women, it was investigated whether shoulder-tip pain occurred or not during and after cesarean delivery. In some of the parturient women in this study, 2 to 5 degree head-up position was employed during the operation (head-up group). We compared the frequency of shoulder-tip pain in the head-up group with that in women who were maintained in a horizontal position (horizontal group).

**Results:** One hundred and twelve of the 242 women recruited to this study experienced shoulder-tip pain. The pain was usually mild to moderate and was relieved in a few days, but 14 patients experienced severe pain as "can not breathe". One hundred and twenty-six of the 160 women lying on an operating table in a head-up position were classified as a head-up group. Shoulder-tip pain was less frequent in the head-up group than horizontal group (50/126 vs. 62/164,  $P<0.05$ ).

**Conclusions:** This study showed that women undergoing cesarean section under CSEA experience shoulder-tip pain with great frequency. Head-up position during surgery decreases shoulder-tip pain during and after cesarean delivery. The results suggest that one of the causes of this pain is the presence of blood or amniotic fluid in the subdiaphragmatic region.

**خلفية البحث:** على الرغم من إيراد حدوث الألم في ذروة الكتف خلال العمليات القيصرية، تبقى المعلومات المتوافرة عن هذه الحالة معلومات قليلة. تم في هذه الدراسة استقصاء حدوث الألم في ذروة الكتف عند المريضات الخاضعات للولادة القيصرية تحت التخدير المشترك الشوكي-فوق الجافية CSEA. تم بعدها دراسة مدى تأثير وضعية رفع الرأس والجذع خلال الجراحة في الحد من حدوث الألم في ذروة الكتف نتيجة دورها في الوقاية من انتشار الدم والسائل الأمينوسي إلى المسافة تحت الحجاب.

**طرق البحث:** شملت الدراسة النساء الخاضعات لعملية قيصرية انتخابية أو إسعافية في مشفى البحث تحت التخدير المشترك الشوكي-فوق الجافية CSEA بتصنيف ASA للحالة الفيزيائية I أو II. تم في جميع الحالات استقصاء حدوث الألم في ذروة الكتف خلال أو بعد العملية القيصرية. تم عند

بعض النساء خلال المخاض وضع المريضة بشكل مائل (2-5 درجات) خلال العملية (مجموعة وضعية الرأس المائلة). تمت مقارنة تواتر الألم في ذروة الكتف في هذه المجموعة بالمقارنة مع بقية النساء بالوضعيات العادية للجراحة (الوضعيات الأفقية).  
**النتائج:** عانت 112 امرأة من أصل 242 في هذه الدراسة من ألم في ذروة الكتف. كان الألم خفيف إلى متوسط عادةً كما أنه استمر لعدة أيام، كما كان الألم شديداً في 14 حالة (عدم القدرة على التنفس). وضعت 126 مريضة من أصل 160 بالوضعيات المائلة، حيث لوحظ أن الألم في ذروة الكتف كان أقل تواتراً في هذه المجموعة بالمقارنة مع مجموعة الوضعيات الأفقية (50 من أصل 126 بالمقارنة مع 62 من أصل 164،  $p < 0.05$ ).  
**الاستنتاجات:** أظهرت هذه الدراسة معاناة المريضات الخاضعات للعمليات القيصرية تحت التخدير المشترك الشوكي-فوق الجافية CSEA من الألم في ذروة الكتف بنسبة كبيرة. تقلل وضعيات الجسم المائلة خلال الجراحة من الألم في ذروة الكتف خلال وبعد العملية. تقترح هذه النتائج أن وجود الدم أو السائل الأمينوسي في المنطقة تحت الحجاب هو أحد أسباب الألم في ذروة الكتف.

## Otorhinolaryngology

### أمراض الأذن والأنف والحنجرة

#### High-dose amoxicillin with clavulanate for the treatment of acute otitis media in children

استخدام جرعة عالية من amoxicillin مع clavulanate في معالجة التهاب الأذن الوسطى الحاد عند الأطفال

Chu CH, et al.

ScientificWorldJournal 2014 Jan 6;2013:965096.

**Objective:** This study uses the acute otitis media clinical practice guideline proposed in 2004 as a reference to evaluate whether antibiotics doses that are in line with the recommendations lead to better prognosis. The study also attempts to clarify possible factors that influence the outcome.

**Study design:** Retrospective cohort study.

**Subjects and methods:** A total of 400 children with acute otitis media were enrolled. The dosage of amoxicillin was considered to be appropriate when in accord with clinical practice guidelines, that is, 80-90 mg/kg/day. The outcome was defined according to the description of tympanic membrane on medical records. Multivariate logistic regression was used to analyze the relationship between antibiotic dosage and prognosis after adjusting for baseline factors.

**Results:** The majority of prescriptions were under dosage (89.1%) but it was not noticeably associated with outcome ( $P=0.41$ ). The correlation between under dosage and poor prognosis was significant in children below 20 kg with bilateral acute otitis media (odds ratio 1.63; 95% CI 1.02-2.59,  $P=0.04$ ).

**Conclusion:** Treating acute otitis media in children, high-dose amoxicillin with clavulanate as recommended in the clinical practice guideline was superior to conventional doses only in children under 20 kg with bilateral diseases.

**هدف البحث:** تستخدم هذه الدراسة الإرشادات السريرية العملية حول التهاب الأذن الوسطى الحاد الموضوع في عام 2004 كمنظومة مرجعية لتقييم دور جرعات الصادات الحيوية الموصى بها في تحقيق إنذار أفضل للحالة. كما تحاول هذه الدراسة توضيح العوامل المحتملة التي قد تؤثر على النتائج.  
**نمط البحث:** دراسة أترابية رجعة.

**مواد وطرق البحث:** شملت الدراسة 400 طفلاً بحالة التهاب أذن وسطى حاد. تم اعتبار جرعة amoxicillin مناسبة عندما تكون متوافقة مع الإرشادات السريرية العملية وهي 80-90 ملغ/كغ/يومياً. تم تعريف النتائج تبعاً لتصنيف غشاء الطبل في السجلات الطبية للحالة. استخدم التقهقر المنطقي المتعدد لتحليل العلاقة بين جرعة الصاد الحيوي المطبقة وإنذار الحالة بعد التعديل بالنسبة للعوامل القاعدية.

**النتائج:** لوحظ أن غالبية الوصفات الطبية كانت دون الجرعة المطلوبة (89.1%)، إلا أنها لم تتوافق بشكل ملحوظ مع النتائج ( $p=0.41$ ). كانت العلاقة



بين الجرعة المنخفضة وسوء الإنذار مهمةً عند الأطفال بوزن دون 20 كغ بحالات التهاب الأذن الوسطى الحاد ثنائي الجانب (نسبة الأرجحية 1.63، بفواصل ثقة 95%: 1.02-2.59،  $p=0.04$ ).  
**الاستنتاجات:** إن استخدام جرعة مرتفعة من amoxicillin مع clavulanate في معالجة التهاب الأذن الوسطى الحاد عند الأطفال حسب الإرشادات السريرية العملية يتميز بأفضلية على الجرعات التقليدية في حالات الالتهاب ثنائي الجانب عند الأطفال بوزن دون 20 كغ.

## دليل النشر في مجلة المجلس العربي للاختصاصات الصحية

تتبع المقالات المرسلّة إلى مجلة المجلس العربي للاختصاصات الصحية الخطوط التالية المعتمدة من قبل الهيئة الدولية لمحري المجالات الطبية URN، وإن النص الكامل لها موجود على الموقع الإلكتروني [www.icmje.org](http://www.icmje.org)

1- المقالات التي تتضمن بحثاً أصيلاً يجب أن لا تكون قد نشرت سابقاً بشكل كامل مطبوعة أو بشكل نص الكتروني، ويمكن نشر الأبحاث التي سبق أن قدمت في لقاءات طبية.

2- تخضع كافة المقالات المرسلّة إلى المجلة للتقييم من قبل لجنة تحكيم مؤلفة من عدد من الاختصاصيين، بشكل ثنائي التعمية، بالإضافة إلى تقييمها من قبل هيئة التحرير. يمكن للمقالات أن تقبل مباشرة بعد تحكيمها، أو تعاد إلى المؤلفين لإجراء التعديلات المطلوبة، أو ترفض.

3- تقبل المقالات باللغتين العربية أو الانكليزية. يجب أن ترسل صفحة العنوان باللغتين العربية والانكليزية، متضمنة عنوان المقال وأسماء الباحثين بالكامل باللغتين مع ذكر صفاتهم العلمية. يجب استخدام الأرقام العربية (1، 2، 3...) في كافة المقالات.

4- يجب أن تطابق المصطلحات الطبية الواردة باللغة العربية ما ورد في المعجم الطبي الموحد (موجود على الموقع الإلكتروني [www.emro.who.int/umhd/](http://www.emro.who.int/umhd/) أو [www.emro.who.int/ahsn](http://www.emro.who.int/ahsn))، مع ذكر الكلمة العلمية باللغة الانكليزية أو اللاتينية أيضاً (يمكن أيضاً إضافة المصطلح الطبي المستعمل محلياً بين قوسين).

5- يجب احترام حق المريض في الخصوصية مع حذف المعلومات التي تدل على هوية المريض إلا في حالات الضرورة التي توجب الحصول على موافقة المريض عند الكشف عن هويته بالصور أو غيرها.

6- تذكر أسماء الباحثين الذين شاركوا في البحث بصورة جديّة، يجب تحديد باحث أو اثنين للتكفل بموضوع المراسلة حول الشؤون المتعلقة بالبحث مع ذكر عنوان المراسلة والبريد الإلكتروني.

7- يجب أن تتبع طريقة كتابة المقال مايلي:

- يكتب المقال على وجه واحد من الورقة وبمسافة مضاعفة بين الأسطر (تنسيق الفقرة بتباعد أسطر مزدوج)، ويبدأ كل جزء بصفحة جديدة. ترقيم الصفحات بشكل متسلسل ابتداء من صفحة العنوان، يليها الملخص، النص، ومن ثم الشكر والمراجع، يلي ذلك الجداول ثم التعليق على الصور والأشكال. يجب أن لا تتجاوز الأشكال الإيضاحية 254×203 ملم (10×8 بوصة)، مع هامش لا يقل عن 25 ملم من كل جانب (أبوصة). ترسل كافة المقالات منسوخة على قرص مكتنز CD، مع إرسال الورقة الأصلية مع 3 نسخ. يمكن إرسال المقالات بالبريد الإلكتروني ([jabhs@arab-board.org](mailto:jabhs@arab-board.org)) إذا أمكن من الناحية التقنية. يجب ان يحتفظ الكاتب بنسخ عن كافة الوثائق المرسلّة.

- البحث الأصلي يجب أن يتضمن ملخصاً مفصلاً باللغتين العربية والانكليزية لا يتجاوز 250 كلمة، يشمل أربع فقرات على الشكل التالي: هدف البحث، طرق البحث، النتائج، والاستنتاجات.

- البحث الأصلي يجب ألا يتجاوز 4000 كلمة (عدا المراجع)، وأن يتضمن الأجزاء التالية: المقدمة، طرق البحث، النتائج، المناقشة، والاستنتاجات. يجب إيراد شرح وافٍ عن طريقة الدراسة مع تحديد مجموعة الدراسة وكيفية اختيارها، وذكر الأدوات والأجهزة المستعملة (نوعها واسم الشركة الصانعة) والإجراءات المتبعة في الدراسة بشكل واضح للسماح بإمكان تكرار الدراسة ذاتها. الطرق الإحصائية يجب أن تذكر بشكل واضح ومفصل للتمكن من التحقق من نتائج الدراسة. يجب ذكر الأساس العلمي لكافة الأدوية والمواد الكيميائية المستخدمة، مع تحديد الجرعات وطرق الإعطاء المعتمدة. يجب استخدام الجداول والصور والأشكال لدعم موضوع المقال، كما يمكن استخدام الأشكال كبديل عن الجداول مع مراعاة عدم تكرار نفس المعطيات في الجداول والأشكال. يجب أن يتناسب عدد الجداول والأشكال المستخدمة مع طول المقال، ومن المفضل عموماً عدم استخدام أكثر من ستة جداول في المقال الواحد. يجب أن تتضمن المناقشة النقاط الهامة في الدراسة والاستنتاجات المستخلصة منها، مع ذكر تطبيقات وانعكاسات النتائج ومحدوديتها، مع مقارنة نتائج الدراسة بدراسات مماثلة، مع تجنب دراسات غير مثبتة بالمعطيات. توصيات الدراسة تذكر حسب الضرورة.

- الدراسات في الأدب الطبي يفضل أن لا تتجاوز 6000 كلمة (عدا المراجع)، وبنية المقال تتبع الموضوع.

- تقبل تقارير الحالات الطبية حول الحالات الطبية السريرية النادرة. مع ضرورة إيراد ملخص موجز عن الحالة.

- تقبل اللوحات الطبية النادرة ذات القيمة التعليمية.

- يمكن استعمال الاختصارات المعروفة فقط، يجب ذكر التعبير الكامل للاختصار عند وروده الأول في النص باستثناء وحدات القياس المعروفة.

- يستعمل المقياس المترى (م، كغ، لتر) لقياسات الطول والارتفاع والوزن والحجم، والدرجة المئوية لقياس درجات الحرارة، والمليمترات الزئبقية لقياس ضغط الدم. كافة القياسات الدموية والكيمائية السريرية تذكر بالمقياس المترى تبعاً للقياسات العالمية SI.

- فقرة الشكر تتضمن الأشخاص الذين أدوا مساعدات تقنية، مع ضرورة ذكر الجهات الداعمة من حيث توفير المواد أو الدعم المالي.

- المراجع يجب أن ترقيم بشكل تسلسلي حسب ورودها في النص، ترقيم المراجع المذكورة في الجداول والأشكال حسب موقعها في النص. يجب أن تتضمن المراجع أحدث ما نشر من معلومات. تختصر أسماء المجلات حسب ورودها في Index Medicus، يمكن الحصول على قائمة الاختصارات من الموقع الإلكتروني [www.nlm.nih.gov](http://www.nlm.nih.gov)

الوصول إلى المصدر الرئيسي، مثال: مرجع المجلة الطبية يتضمن اسم الكاتب (يتضمن جميع المشاركين)، عنوان المقال، اسم المجلة، سنة الإصدار، رقم المجلد ورقم الصفحة. أما مرجع الكتاب فيتضمن اسم الكاتب (جميع المشاركين)، المحرر، الناشر، مؤسسة النشر ومكانها، رقم الجزء ورقم الصفحة. للحصول على تفاصيل أوفى حول كيفية كتابة المراجع الأخرى يمكن زيارة الموقع الإلكتروني [www.icmje.org](http://www.icmje.org) مع التأكيد على مسؤولية الكاتب عن دقة المراجع الواردة في المقال.

8- إن المقالات التي لا تحقق النقاط السابقة تعاد إلى الكاتب لتصحيحها قبل إرسالها إلى هيئة التحكيم.

إن المجلس العربي ومجلة المجلس العربي للاختصاصات الصحية لا يتحملان أية مسؤولية عن آراء وتوصيات وتجاربه مؤلفي المقالات التي تنشر في المجلة، كما أن وضع الإعلانات عن الأدوية والأجهزة الطبية لا يدل على كونها معتمدة من قبل المجلس أو المجلة.

\* هذه المجلة مفعرة في سجل منظمة الصحة العالمية IMEMR Current Contents

<http://www.emro.who.int/HIS/VHSL/Imemr.htm>

## مجلة المجلس العربي للاختصاصات الصحية

### الإشراف العام

رئيس الهيئة العليا للمجلس العربي للاختصاصات الصحية

الأستاذ الدكتور فيصل رضي الموسوي

### رئيس هيئة التحرير

الأمين العام للمجلس العربي للاختصاصات الصحية

الأستاذ الدكتور محمد هشام السباعي

### نائب رئيس هيئة التحرير

الدكتور سمير الدالاتي

### هيئة التحرير

الأستاذ الدكتور محمد الهادي السويحلي (ليبيا)	الأستاذ الدكتور محمد الهادي السويحلي (ليبيا)
الأستاذ الدكتور فالح فاضل البياتي (العراق)	الأستاذ الدكتور فالح فاضل البياتي (العراق)
الأستاذ الدكتور محمد حسن الظاهر (مصر)	الأستاذ الدكتور محمد حسن الظاهر (مصر)
الأستاذ الدكتور عبد الوهاب الفوزان (الكويت)	الأستاذ الدكتور عبد الوهاب الفوزان (الكويت)
الأستاذ الدكتور جمال بليق (لبنان)	الأستاذ الدكتور جمال بليق (لبنان)
الأستاذ الدكتور إبراهيم زيتون (مصر)	الأستاذ الدكتور إبراهيم زيتون (مصر)
الأستاذ الدكتور عبد الوهاب المصلح (قطر)	الأستاذ الدكتور عبد الوهاب المصلح (قطر)
الأستاذ الدكتور غازي الزعتري (لبنان)	الأستاذ الدكتور غازي الزعتري (لبنان)
الأستاذ الدكتور صالح المحسن (السعودية)	الأستاذ الدكتور صالح المحسن (السعودية)
الأستاذ الدكتور روبرت هاريسون (أيرلنده)	الأستاذ الدكتور روبرت هاريسون (أيرلنده)
الأستاذة الدكتورة سلوى الشيخ (سورية)	الأستاذة الدكتورة سلوى الشيخ (سورية)
الأستاذ الدكتور عبد الحميد عطية (مصر)	الأستاذ الدكتور عبد الحميد عطية (مصر)
الأستاذ الدكتور عبد الله عيسى (البحرين)	الأستاذ الدكتور عبد الله عيسى (البحرين)
الأستاذ الدكتور احتيوش فرج احتيوش (ليبيا)	الأستاذ الدكتور احتيوش فرج احتيوش (ليبيا)
الأستاذ الدكتور فيصل الناصر (البحرين)	الأستاذ الدكتور فيصل الناصر (البحرين)
الأستاذ الدكتور مهدي أبو مديني (السعودية)	الأستاذ الدكتور مهدي أبو مديني (السعودية)
الأستاذ الدكتور عمر الدرديري (السودان)	الأستاذ الدكتور عمر الدرديري (السودان)
الأستاذ الدكتور صلاح منصور (لبنان)	الأستاذ الدكتور صلاح منصور (لبنان)
الأستاذ الدكتور بسام الصواف (سورية)	الأستاذ الدكتور بسام الصواف (سورية)
الأستاذ الدكتور محسن جاد الله (مصر)	الأستاذ الدكتور محسن جاد الله (مصر)
الأستاذ الدكتور ماريو بيانيزي (إيطاليا)	الأستاذ الدكتور ماريو بيانيزي (إيطاليا)
الأستاذ الدكتور علي عليان (مصر)	الأستاذ الدكتور علي عليان (مصر)
الأستاذ الدكتور زيد بقاعين (الأردن)	الأستاذ الدكتور زيد بقاعين (الأردن)
الأستاذ الدكتور أنيس بركة (لبنان)	الأستاذ الدكتور أنيس بركة (لبنان)

### مساعداو التحرير

لى الطرابلسي لينة الكلاس لينة جيرودي

### الهيئة الاستشارية

أ.د. أكبر محسن محمد	أ.د. سمير فاعوري	أ.د. ميسون جابر	أ.د. محمود بوظو
أ.د. هيام بشور	أ.د. معاوية البدور	أ.د. ظافر الخضيرى	أ.د. محمد الباقر أحمد
أ.د. سهيلة غلوم	أ.د. صبيحة البياتي	أ.د. زايد عاطف	أ.د. أحمد العمادي
أ.د. محمد عوض الله سلام	أ.د. مصطفى جيعان	أ.د. محمد القطاع	أ.د. محسن جورج نعوم

مجلة المجلس العربي للاختصاصات الصحية هي مجلة طبية محكمة تصدر كل ثلاثة أشهر. تعنى بكافة الاختصاصات الطبية. تهدف إلى نشر أبحاث الأطباء العرب لتقوية التبادل العلمي والطبي بين البلدان العربية. كما تقوم المجلة أيضاً بنشر ملخصات منتقاة من المقالات المهمة المنشورة في المجلات العلمية والطبية العالمية. مع ترجمة هذه الملخصات إلى اللغة العربية بهدف تسهيل إيصالها إلى الطبيب العربي. علاوة على ذلك تعمل المجلة على نشر أخبار وأنشطة المجلس العربي للاختصاصات الصحية.

### للمراسلة:

مجلة المجلس العربي للاختصاصات الصحية - المجلس العربي للاختصاصات الصحية

ص.ب: 7669 دمشق - الجمهورية العربية السورية

هاتف 963-11-6119740/6119741 فاكس 963-11-6119739/6119259

E-mail: jabhs@arab-board.org





أخبار وأنشطة المجلس العربي للاختصاصات الصحية  
خلال الفترة من 2014/1/1 لغاية 2014/3/31



**أخبار وأنشطة المجلس العربي للاختصاصات الصحية**  
**خلال الفترة من 2014/1/1 لغاية 2014/3/31**  
**أنشطة المجالس العلمية**

**اختصاص الأمراض الباطنة**

1- إعلان نتائج الامتحان الأولي والنهائي لاختصاص الأمراض الباطنة وأمراض القلب وأمراض الهضم وأمراض الكلى:

- أولاً: الامتحان الأولي لاختصاص الأمراض الباطنة: جرى هذا الامتحان بتاريخ 2013/12/11 وفيما يلي نتائج هذا الامتحان كما هو مبين في الجدول التالي:

اسم المركز	عدد المتقدمين	عدد الناجحين	%
الخرطوم	7	1	14.29 %
العين	39	25	64.10 %
القاهرة	3	0	0 %
المنامة	18	6	33.33 %
بغداد	54	29	53.70 %
بنغازي	9	0	0 %
طرابلس	82	17	20.73 %
بيروت	16	11	68.75 %
دمشق	31	5	16.13 %
حلب	1	1	100 %
عمان	24	13	54.17 %
مسقط	21	8	38.1 %
الدوحة	53	47	88.68 %
صنعاء	68	28	41.18 %
الرياض	32	20	62.5 %

اسم المركز	عدد المتقدمين	عدد الناجحين	%
الخرطوم	3	2	66.67 %
العين	25	14	56 %
القاهرة	6	1	16.67 %
المنامة	18	7	38.89 %
بغداد	70	25	35.71 %
بنغازي	9	0	0 %
طرابلس	28	7	25 %
بيروت	6	5	83.33 %
دمشق	5	0	0 %
حلب	5	1	20 %
عمان	23	12	52.17 %
مسقط	9	6	66.67 %
الدوحة	36	28	77.78 %
صنعاء	38	22	57.89 %
الرياض	45	32	71.11 %

- ثالثاً: الامتحان النهائي الكتابي لاختصاص أمراض القلب والأوعية الدموية: جرى الامتحان النهائي الكتابي لاختصاص أمراض القلب والأوعية الدموية بتاريخ 2013/12/11-10 وفيما يلي نتائج هذا الامتحان كما هو مبين في الجدول التالي:

اسم المركز	عدد المتقدمين	عدد الناجحين	%
العين	1	1	100 %
بغداد	3	3	100 %
عمان	7	7	100 %
الدوحة	5	4	80 %
الرياض	10	9	90 %

- ثانياً: الامتحان النهائي الكتابي لاختصاص الأمراض الباطنة: جرى هذا الامتحان بتاريخ 2013/12/11-10 وفيما يلي نتائج هذا الامتحان كما هو مبين في الجدول التالي:

- رابعاً: الامتحان النهائي الكتابي لاختصاص أمراض الكلى: جرى الامتحان النهائي الكتابي لاختصاص أمراض الكلى بتاريخ 2013/12/10 وفيما يلي نتائج هذا الامتحان كما هو مبين في الجدول التالي:

اسم المركز	عدد المتقدمين	عدد الناجحين	%
العين	1	1	100%
بغداد	4	2	50%
عمان	4	1	25%
الخرطوم	1	1	100%

- خامساً: الامتحان النهائي الكتابي لاختصاص أمراض الجهاز الهضمي والكبد: جرى الامتحان النهائي الكتابي لاختصاص أمراض الجهاز الهضمي والكبد بتاريخ 2013/12/10 وفيما يلي نتائج هذا الامتحان كما هو مبين في الجدول التالي:

اسم المركز	عدد المتقدمين	عدد الناجحين	%
بغداد	4	2	50%
عمان	6	6	100%

## 20- اجتماع لجنة الامتحانات لاختصاص الأمراض الباطنة:

اجتمعت لجنة الامتحانات لاختصاص الأمراض الباطنة بتاريخ 2014/2/20 في مؤسسة حمد الطبية- دولة قطر.

## اختصاص طب الأطفال

### 1- اجتماع لجنة الامتحانات لاختصاص طب الأطفال:

اجتمعت لجنة الامتحانات لاختصاص طب الأطفال لوضع أسئلة الامتحان السريري الموضوعي (الأوسكي) لستة مراكز في عمان بتاريخ 2014/3/9-6.

## اختصاص الأمراض الجلدية

### 1- اجتماع لجنة الامتحانات لاختصاص الأمراض الجلدية والتناسلية:

اجتمعت لجنة الامتحانات لوضع أسئلة الامتحان السريري والشفوي لاختصاص الأمراض الجلدية والتناسلية في عمان- المملكة الأردنية

الهاشمية بتاريخ 2014/2/15.

## 2- الامتحان السريري والشفوي لاختصاص الأمراض الجلدية والتناسلية:

جرى الامتحان السريري والشفوي لاختصاص الأمراض الجلدية والتناسلية في مشفى البشير والمجلس الطبي الأردني في عمان- المملكة الأردنية الهاشمية بتاريخ 2014/2/17-16. وقد تقدم لهذا الامتحان 39 طبيباً، نجح منهم 35 طبيباً، أي أن نسبة النجاح هي 90%.

## 3- اجتماع لجنة الامتحانات لاختصاص الأمراض الجلدية والتناسلية:

اجتمعت لجنة الامتحانات لاختصاص الأمراض الجلدية والتناسلية لوضع أسئلة الامتحان الأولي لدورة نيسان/2014 في عمان- المملكة الأردنية الهاشمية بتاريخ 2014/2/19-18.

## اختصاص طب المجتمع

### - نتائج الامتحان الأولي الكتابي لاختصاص طب المجتمع:

نبين فيما يلي نتائج الامتحان الأولي الكتابي لاختصاص طب المجتمع والذي عقد بتاريخ 2013/12/7. حيث تقدم لهذا الامتحان 37 طبيباً، نجح منهم 25 طبيباً كما هو مبين بالجدول التالي:

اسم المركز	عدد المتقدمين	عدد الناجحين	%
اليمن	21	17	80.9%
العراق	16	8	50%

## اختصاص التشريح المرضي

### 1- اجتماع لجنة الامتحانات لاختصاص علم الأمراض التشريحي:

عقد اجتماع لجنة الامتحانات في بيروت لاختصاص علم الأمراض التشريحي خلال الفترة 2014/2/12-10.

## اختصاص الأذن والأنف والحنجرة

### 1- الامتحان السريري والموضوعي لاختصاص الأذن والأنف والحنجرة:

جرى الامتحان السريري والموضوعي لاختصاص الأذن والأنف والحنجرة في سلطنة عمان والذي عقد خلال الفترة 2014/1/19-17 وقد تقدم

### اختصاص الجراحة العامة

1- الامتحان السريري لاختصاص الجراحة العامة (مركز الدوحة):  
جرى الامتحان السريري لاختصاص الجراحة العامة في الدوحة- دولة قطر خلال الفترة 2014/1/28-27. حيث تقدم لهذا الامتحان 20 طبيباً، نجح منهم 8 أطباء، أي أن نسبة النجاح هي 40%.

2- الامتحان السريري لاختصاص الجراحة العامة (مركز عمان):  
جرى الامتحان السريري لاختصاص الجراحة العامة في عمان- المملكة الأردنية الهاشمية خلال الفترة 2014/2/23-22. حيث تقدم لهذا الامتحان 40 طبيباً، نجح منهم 18 طبيباً، أي أن نسبة النجاح هي 45%.

3- اجتماع لجنة الامتحانات لاختصاص الجراحة العامة:  
عقد اجتماع لجنة الامتحانات لاختصاص الجراحة العامة في عمان- المملكة الأردنية الهاشمية خلال الفترة 2014/2/25-24 لوضع أسئلة الامتحان الأولي لاختصاص الجراحة العامة لدورة حزيران/ 2014.

4- اجتماع لجنة الامتحانات لاختصاص جراحة المسالك البولية:  
عقد اجتماع لجنة الامتحانات لاختصاص جراحة المسالك البولية في عمان- المملكة الأردنية الهاشمية خلال الفترة 2014/3/7-5 لوضع أسئلة الامتحان النهائي الكتابي لاختصاص جراحة المسالك البولية لدورة تشرين الثاني/ 2014.

5- الامتحان السريري لاختصاص جراحة المسالك البولية:  
جرى الامتحان السريري لاختصاص جراحة المسالك البولية في اردن- المملكة الأردنية الهاشمية خلال الفترة 2014/3/9-8. حيث تقدم لهذا الامتحان 38 طبيباً، نجح منهم 26 طبيباً، أي أن نسبة النجاح هي 68.4%.

### اختصاص الأشعة والتصوير الطبي

1- اجتماع لجنة الامتحانات لاختصاص الأشعة والتصوير الطبي:  
عقدت لجنة الامتحانات اجتماعها في عمان خلال الفترة الواقعة بين 25-2014/2/26. حيث تم في هذا الاجتماع التحضير للامتحان السريري والشفوي، كما تم وضع أسئلة الامتحان الأولي لدورة نيسان/ 2014.

2- الامتحان السريري والشفوي لاختصاص الأشعة والتصوير الطبي:  
جرى الامتحان السريري والشفوي لاختصاص الأشعة والتصوير الطبي خلال الفترة الواقعة بين 2014/3/1-2/27. حيث عقد اليوم الأول من الامتحان والخاص بالحالات الطويلة والقصيرة في قاعة الحاسوب بالجامعة الأردنية وتم عقد الامتحان لليومين الباقيين (امتحان اللجان) في مركز الحسين للسرطان، حيث تقدم لهذا الامتحان 71 طبيباً، نجح منهم 44 طبيباً، أي أن نسبة النجاح هي 61.9%.

لهذا الامتحان 64 طبيباً، نجح منهم 45 طبيباً، أي أن نسبة النجاح هي 70%.

2- اجتماع لجنة الامتحانات لاختصاص الأنف والأذن والحنجرة:  
عقد اجتماع لجنة الامتحانات لاختصاص الأنف والأذن والحنجرة بتاريخ 2014/1/21-20 في سلطنة عمان حيث تم وضع أسئلة الامتحان الأولي لدورتي أيار وتشرين الأول/ 2014.

### اختصاص طب الطوارئ

#### - الامتحان الأوسكي والشفوي لاختصاص طب الطوارئ:

جرى الامتحان الأوسكي والشفوي لاختصاص طب الطوارئ خلال الفترة 2014/1/16-13 في مجمع محمد بن راشد الأكاديمي الطبي في مدينة دبي- دولة الإمارات العربية المتحدة. حيث تقدم للامتحان الأوسكي 78 طبيباً، نجح منهم 40 طبيباً، وتقدم للامتحان الشفوي 40 طبيباً، نجح منهم 28 طبيباً.

اسم المركز	عدد المتقدمين	عدد الناجحين	%
دبي	7	5	71.4%
السعودية	25	12	48%
قطر	12	3	25%
العراق	11	2	18%
اليمن	7	2	28.5%
سلطنة عمان	5	2	40%
البحرين	4	0	0%
السودان	4	2	50%
سوريا	2	0	0%
عمان	1	0	0%

### اختصاص الولادة وأمراض النساء

#### - الامتحان السريري والشفوي لاختصاص الولادة وأمراض النساء:

جرى الامتحان السريري والشفوي لاختصاص الولادة وأمراض النساء الجامعي خلال الفترة بين 2014/1/18-17 في مركز الرياض- المملكة العربية السعودية. حيث تقدم لهذا الامتحان 29 طبيباً، نجح منهم 16، أي أن نسبة النجاح هي 55%.

## اختصاص طب الأسرة

## اختصاص التخدير والعناية المركزة

### 1- الامتحان السريري لاختصاص طب الأسرة:

جرى الامتحان السريري لاختصاص طب الأسرة في عدة مراكز خلال الفترة 2014/3/31-29 ولم تظهر النتائج بعد.

### 1- الامتحان السريري لاختصاص التخدير والعناية المركزة:

جرى الامتحان السريري لاختصاص التخدير والعناية المركزة في الخرطوم- السودان خلال الفترة 2014/3/26-21. 71 • • 47 %66

## خريجو المجلس العربي للاختصاصات الصحية خلال الفترة من 2014/1/1 لغاية 2014/3/31

### اختصاص الأمراض الجلدية والتناسلية

اسم الطبيب	مركز التدريب	اسم الطبيب	مركز التدريب
أحلام ابراهيم علوان	م. الكندي التعليمي- العراق	عطاء اكرم قدوري الحاجي	م. بغداد التعليمي- العراق
أمانى محمد صالح طلاقى	م. الحرس الوطني- السعودية	عفراء محمد الجبلي محمد	إعفاء- السودان
أنس فؤاد عبد الرحيم غزال	م. دمشق- سوريا	عقيل حامد جبر الخالدي	م. الصدر التعليمي- العراق
بان محي محمد العزاوي	م. بغداد التعليمي- العراق	فارس غانم غزال الطائي	قسم الجلدية الجامعي- دمشق
ببرس يوسف يعقوب	م. بغداد التعليمي- العراق	قتيبة جواد كاظم الحسناوي	م. الصدر التعليمي- العراق
حسن سعيد حسن الغامدي	م. عسير- السعودية	لؤي سالم حسين سلمان العراي	م. البصرة- العراق
خالد عبد الله يحيى مهاجر	م. م. م. فهد- السعودية	محمد عبد القادر محمد امزيكة	م. طرابلس المركزي- ليبيا
داليا موفق محمد سليمان الكاتب	م. الكندي التعليمي- العراق	محمد علي محمد باسندورة	م. الحرس الوطني- السعودية
راكبان منذر عبد الله البريكاني	م. م. م. فهد- السعودية	محمد نبيل صديق الملاح	م. بغداد التعليمي- العراق
رؤى فيصل سعد الحربي	م. الحرس الوطني- السعودية	محمد هيثم محمد عبد الجبار	م. الحرس الوطني- السعودية
ريم محمد حاتم	م. دمشق- سوريا	مي اسماعيل محمد نور	إعفاء الزمالة السودانية- السودان
سارة تاج السر عثمان محمد	إعفاء الزمالة السودانية- السودان	ميسم صالح جاسم الحرياي	م. الكندي التعليمي- العراق
سعاد محمد محمد امعيتيق	م. الجماهيرية- ليبيا	نجيب علي حمود المسعودي	م. الجمهوري التعليمي- اليمن
سلافة عبد الله محمد حسين	إعفاء- السودان	ندى جعمان الغامدي	م. م. م. فهد الجامعي- السعودية
سهل جلال الدين السمرقندي	م. الحرس الوطني- السعودية	نزيه محمد صالح العلوي	م. الجمهوري التعليمي- اليمن
شيلان علي محمد	م. اليرموك التعليمي- العراق	وسام أحمد جواد الصراف	م. الكندي التعليمي- العراق
صلاح هاشم محمد الشامي	م. الكندي التعليمي- العراق		
عزة عبد الستار صالح محمود	إعفاء- السودان		
عزيز عبيد آل المطير السهيمي	م. عسير- السعودية		

### اختصاص الأشعة والتصوير الطبي

اسم الطبيب	مركز التدريب
سارة محمد عباس	م. الطب- العراق

اسم الطبيب	مركز التدريب	اسم الطبيب	مركز التدريب
وسن ماجد عبد اللطيف	م. الطب- العراق	كمال حسين عبد الرحمن عطية	م. الحسين الطبية- عمان
أسيل عبد الرزاق حسين	م. الطب- العراق	محمد حسن علي الفرد	م. الحسين الطبية- عمان
خليل عكيش هادي الشمري	م. الطب- العراق	ابراهيم علي ابراهيم الباشا	م. القوات المسلحة- السعودية
فلاح حسن علي كرم	م. الطب- العراق	خالد ياسين الأعرج	التعليم العالي- دمشق
سبأ اسماعيل خليل	م. الطب- العراق	عبد الرب حسين عبد الرحمن	م. الثورة العام- اليمن
عباس خلف علي الكنعان	م. الطب- العراق	آلاء صلاح الدين كمبال	م. حمد الطبية- الدوحة
نسبية حمد عبد	م. اليرموك- العراق	علاء عبد الستار كاظم الطائي	م. حمد الطبية- الدوحة
أنسام ميسر العبيدي	م. اليرموك- العراق	ميساء عبد الحفيظ محمد	م. حمد الطبية- الدوحة
زهراء سالم شريف الجراح	م. رزكاري التعليمي- العراق	عفراء راشد سعيد علي النيادي	م. توام- دبي
عدي حسن عمر صالح	م. رزكاري التعليمي- العراق		
نهى علي محمد الحامد	م. رزكاري التعليمي- العراق		
خالد صالح مولود البدراني	م. رزكاري التعليمي- العراق		
وسام جبار يسر	م. النجف التعليمي- العراق		
أحمد صيوان عطوان	م. النجف التعليمي- العراق		
محمود حمزة محمد حسين	م. الكاظمية- العراق		
آمنة محمد عباس	م. النجف التعليمي- العراق		
زهراء عدنان محسن	م. الكاظمية- العراق		
عماد علي خلف	م. الكاظمية- العراق		
وسن علي عطية الزبيدي	م. رزكاري التعليمي- العراق		
ثامر ياسر حسين الركابي	م. الكاظمية التعليمي- العراق		
هبة سعد أحمد رمضان	م. الملك فهد- السعودية		
علياء أحمد صايغ	م. توام- دبي		
ابتهاج عبد الله طيب محمد	م. الجامعة الأردنية- الأردن		
أيمن علي الدين حامد الطحان	م. النور التخصصي- السعودية		
محمود صابر منشاوي علام	م. العجوزة- مصر		
ضامن محمد علي الزينات	م. البشير- عمان		
عبد الجليل محمد هاشم الشهاري	م. البشير- عمان		
محمد حميد علي أبو غانم	م. البشير- عمان		
محمد الأمير مختار حسين	م. الحسين الطبية- عمان		
فؤاد أحمد ريس التميمي	م. الإسلامي- عمان		
مروة سعدون جلود سليمان	م. الإسلامي- عمان		
عامر محمد نوري ملوحي	م. الملك عبد الله- اريد		
محمد عبد الله بالعبد عبد الله	م. الجامعة الأردنية- عمان		
بنان محمود سليمان أبو قدورة	م. الإسلامي- عمان		

#### اختصاص الأذن والأنف والحنجرة

اسم الطبيب	مركز التدريب
مريم خليل ابراهيم سهوان	البحرين
جواد كاظم خضر عباس	العراق
حسن معين حسين	العراق
غسان محمد أحمد الراوي	العراق
حسان مصطفى شبلوط	سوريا
أمانى أحمد عبيد	السعودية
محمد حسن محمود العاني	الأردن
عباس خضير حمد	العراق
ضرغام لائق خالد عبد الرحمن	العراق
لؤي جواد كاظم	العراق
عبد العزيز بن سالم العزري	سلطنة عمان
أحمد شادي الحوري	سوريا
علي عبد الوهاب المهيبوب	العراق
محمد سعد عزيز الحسن	العراق
مثنى سليم عبد الأمير الحميدي	العراق
رياض صكبان عبد العزيز	العراق
علي ماجد مطرب الشمري	العراق
دريد التميمي	العراق
خالد محسن خشان التميمي	العراق
حسين علي عودة أحمد الحيدري	العراق



اسم الطبيب	مركز التدريب	اسم الطبيب	مركز التدريب
عمار محمود عباس	العراق	أريج عبد الله الوكيل	وحدة مستشفيات السعودية- السعودية
ثامر عدنان شعبان سويدان	العراق	بندر سعد المطيري	وحدة مستشفيات السعودية- السعودية
أنسام غازي السعدان	العراق	سارة محمد الضبيبان	وحدة مستشفيات السعودية- السعودية
فداء عبد العزيز الملموس	السعودية	دانة محمد هشام السباعي	وحدة مستشفيات السعودية- السعودية
علي جعفر تركي اللحيوي	العراق	البراء صالح السيد	وحدة مستشفيات السعودية- السعودية
إياد محمد دراج	سوريا	عبد الله خميس الكعبي	م. توام- العين
وليد عز الدين كرار	الدوحة	رشا طالب صالح الخطيب	م. راشد- دبي
أشرف نبيل محمود	الدوحة	شفقة لصفير	م. راشد- دبي
ماجد سلطان العبد الله	الدوحة	سعيد محمد النعيمي	م. توام- العين
وقار أسلم	الدوحة	ميثة محمد سالم الدرعي	م. توام- العين
ابراهيم خالد الجبر	السعودية	محمد عامر فهدم	م. حمد الطبية- الدوحة
سليمان شنات	سوريا	سعيد أحمد حبيب أحمد	م. حمد الطبية- الدوحة
روى حلواني	السعودية	محمد قسم السيد الحسين	م. حمد الطبية- الدوحة
ابراهيم النوري	السعودية	محمد عمر شناس التحافي	م. بغداد التعليمي- العراق
محمد سعيد الأحمرري	السعودية	مصعب عامر زبير	م. بغداد التعليمي- العراق
فارس أحمد باهمام	السعودية	حامد عبد الحفيظ حامد	م. الثورة العام- اليمن
جهاد نصار	لبنان	أحمد عبد عبيد قاسم مرعي	م. الثورة العام- اليمن
ياسر عواد الجهني	السعودية	حميد بن محمد الهنائي	المجلس العماني- سلطنة عمان
وفاء منصور الوهيبي	السعودية	محمد حميد عبيد السكيتي	المجلس العماني- سلطنة عمان
سلمى سعود الشرهان	السعودية	سجاد عارف	م. الخرطوم التعليمي- السودان
زينب أحمد الخرس	السعودية	محمد صادق مرشد	م. الخرطوم التعليمي- السودان
شريف ممدوح الأعرج	إعفاء	مشعل عبد الرحمن المرشدي	وحدة مستشفيات السعودية- السعودية
محمد عبد المجيد الخطاطبة	الأردن		
علي عبد الأمير	العراق		
علي فرج	ليبيا		

### اختصاص طب المجتمع

اسم الطبيب	مركز التدريب
عائشة الذيب	هيئة صحة دبي- دبي
علي الزيتاوي	وزارة الصحة- الأردن
عبد الله الرصاصي	هيئة صحة دبي- دبي
هند العوضي	هيئة صحة دبي- دبي
فهد قمري	البرنامج المشترك- السعودية
علي عبد القادر	م. بغداد التعليمي- العراق
عنود الشعال	هيئة صحة دبي- دبي
عبد القادر عبد الستار	م. بغداد التعليمي- العراق

### اختصاص طب الطوارئ

اسم الطبيب	مركز التدريب
مهند فهد العبيان	وحدة مستشفيات السعودية- السعودية
منير أحمد أبو كبوس	وحدة مستشفيات السعودية- السعودية
دنيا نصر الله فرج	وحدة مستشفيات السعودية- السعودية
وديعة علوي الفلفل	وحدة مستشفيات السعودية- السعودية
عمر عبد الفتاح عثمان	وحدة مستشفيات السعودية- السعودية
بندر يوسف موسى مزاحم	وحدة مستشفيات السعودية- السعودية

اسم الطبيب	مركز التدريب	اسم الطبيب	مركز التدريب
سمية الحوسني	هيئة صحة دبي- دبي	رحاب أبو بكر أحمد السيار	مركز التدريب
أسامة فخري القيسي	م. بغداد التعليمي- العراق	نورة عبد الجبار محمد آل علي	إعفاء- دبي
إحسان فلمبان	البرنامج المشترك- السعودية	منصور عبد المجيد الرمضان	م. تولم- دبي
فلاح حسن	م. بغداد التعليمي- العراق	ناصر الذروي ناصر الذروي	م. الرياض المركزي- الرياض
حميد الشعلان	م. بغداد التعليمي- العراق	هليل خليف هليل المطيري	م. القوات المسلحة- الرياض
قاسم علي والي	م. بغداد التعليمي- العراق	محمد عمار محمد رياض النص	م. القوات المسلحة- الرياض
فتحية السركال	هيئة صحة دبي- دبي	ناظم أحمد قائد السلمي	م. الملك عبد العزيز- جدة
مها الشمالي	هيئة صحة دبي- دبي	سلام عبد الله أحمد الحنش	م. البشير الحكومي- عمان
عصام محمد عبد السيد	م. بغداد التعليمي- العراق	نسيب قاسم الشبلي	م. البشير الحكومي- عمان
<b>اختصاص النسائية والتوليد</b>			
اسم الطبيب	مركز التدريب	اسم الطبيب	مركز التدريب
نيلة جمال محمد بوشقر	م. العسكري- البحرين	وليد عبد الفتاح نصر	م. البشير الحكومي- عمان
حنان فلاح الحسيني	م. م. عبد العزيز للحرس- السعودية	محمد عبد القادر ديري	م. التخصصي- عمان
مجد أحمد قصيراوي	م. الأمير سلطان العسكرية- السعودية	مرعي مدحت فتاني	م. حلب الجامعي- حلب
نهلة عابدين علي	م. اليمامة- السعودية	محمد بدر صيوح	م. المواساة الجامعي- دمشق
قمر أحمد سالم	م. الأمير سلطان العسكرية- السعودية	خالد عبد الفتاح محمد شرف	م. المواساة الجامعي- دمشق
تهامة عز الدين	م. القوات المسلحة- السعودية	كرار محمد آدم محمد	م. المقاصد الخيرية- القدس
مروة رعد الهاشمي	م. دلة- السعودية	حسن جبارة موسى التوم	إعفاء
إيمان عبد العاطي عثمان	م. اليمامة- السعودية	محمد عبد الله أحمد عيسى	إعفاء- السودان
منى سليمان أبو نقيرة	م. الملك سعود الطبية- السعودية	شعبان محمد شعبان أبو شحادة	م. السلمانية الطبي- المنامة
أيمن عبد الله بخاري	م. م. عبد العزيز الجامعي- السعودية	أمل حمد علي الخلف	م. الملك فهد- المدينة المنورة
عزة شوقي محمد الغرباوي	م. المدينة للولادة والنساء- السعودية	هشام محمد أحمد العاقب	م. الملك فهد- الرياض
رانيا أحمد العتاب	م. اليمامة- السعودية	محمد سيف مسعد عبد الله	م. الخرطوم التعليمي- الخرطوم
هدى بنت ناصر اليعقوبي	م. السلطاني- سلطنة عمان	علي سالم محمد دوعن	م. الثورة النموذجي- صنعاء
رشيدة بنت عبد الله الطورثي	م. السلطاني- سلطنة عمان	مها عبد الله حزام أحمد	م. الجمهوري- صنعاء
شريفة بنت حبوش الفارسي	م. السلطاني- سلطنة عمان	محمد عبد الكريم ابراهيم	م. الإسلامي- عمان
علياء يوسف المدحاني	م. السلطاني- سلطنة عمان	حيدر عبد كاطع علوان	م. الجراحات التخصصية- بغداد
<b>اختصاص الجراحة العامة</b>			
اسم الطبيب	مركز التدريب	اسم الطبيب	مركز التدريب
محمد مختار الدسوقي	م. حمد العام- الدوحة	زيد مؤيد يونس الطائي	م. الجراحات التخصصية- بغداد
نسرین محمود رزق الله	م. حمد العام- الدوحة	مصطفى عثمان سليمان	م. الرمادي التعليمي- العراق
		سيف حميد محمد	م. الموصل التعليمي- الموصل
		فاقد فرج محمد حسين	م. أربيل التعليمي- أربيل
		علي محمد أمين موسى	م. الكاظمية التعليمي- بغداد
		وليد خالد ياسين	م. البصرة التعليمي- البصرة
			دائرة اليرموك الطبية- بغداد
			دائرة اليرموك الطبية- بغداد

اسم الطبيب	مركز التدريب	اسم الطبيب	مركز التدريب
جمعة عبد الرحمن جرجيس	دائرة اليرموك الطبية- بغداد	حازم فوزي أحمد الوجيه	السودان
عائد عبد ابراهيم	دائرة اليرموك الطبية- بغداد	محمد أحمد سامي أبو زيد	السودان
عبد الكريم عبد الله الرباط	م. الثورة النموذجي- صنعاء	محمد عبد الرحمن السيد عدس	السودان
محمد علي عبد الله ابراهيم	م. الثورة النموذجي- صنعاء	بسام ابراهيم حماد حمودة	السودان
نجم الدين محمد حسين حيدر	م. الثورة النموذجي- صنعاء	رضا سعد حسن علي	السودان
أحمد يونس العلي الجلود	م. المواساة الجامعي- دمشق	نبيل راجح عبد الهادي شحتو	السودان
قيس محمد جمعة الهوتي	إعفاء- سلطنة عمان	أسامة أحمد محمد الحنفي	السودان
بدر محمد غلب الحربي	م. القوات المسلحة- الرياض	محمد محسن عبد الله	السودان
حسين عبد الوهاب المنصور	م. البشير الحكومي- عمان	وليد مختار محمد السيد خضير	مصر
غسان علي مسلم التلاحمة	م. البشير الحكومي- عمان	أيمن محمد حسن النجار	مصر
بكر موسى سلامة الكساسبة	م. البشير الحكومي- عمان	أشرف أبو الحسن محمد	مصر
محمد محمد علي دابس	م. البشير الحكومي- عمان	سارة محمود نوري الأمين	السودان
علاء شكيب ذيب أبو الهيجاء	م. م. المؤسس عبد الله- اريد	أحمد عادل أحمد عريبة	السودان
ركان عيسى عودة	م. أحمد ماهر التعليمي- القاهرة	أسامة رمضان شعلان	السودان
أحمد علي أحمد يوسف	إعفاء- مصر	حزوان عز الدين توتونجي	سوريا
منير أحمد عبد الغدير المقبول	إعفاء- السودان	أحمد عبد المجيد حسن محمد	مصر
		عادل سليمان السليمي	سلطنة عمان
		محمود عبد الجيد محمود موسى	البحرين
		سعيد علي سالم المنذري	سلطنة عمان
		فاطمة سليمان علي الهنائي	سلطنة عمان
		إيناس عمر ابراهيم عبد الله	الدوحة
		محمد ربيع كرامة التميمي	سلطنة عمان
		أحمد محمد أحمد أبو سلب	السودان
		مياء سالم عبد الله المحرمي	سلطنة عمان
		سيد حسن صادق عويس	السودان
		جمال عبد الله عبد الرحمن	اليمن
		سلوى علي أحمد عبد الله الغيثي	اليمن
		شذى الطبيب الحاج مختار	السودان
		نايف جاد السيد جاد السيد	السودان
		أوليفيا أمين عثمان الأمين	السودان
		ابراهيم أحمد أبو جيش	سوريا
		لمياء سمير حسن اسماعيل	الدوحة
		مصعب أحمد البشير الحسن	الأردن
		حسام عبد الغني قطب طلبة	مصر

## اختصاص طب التخدير والعناية المركزة

اسم الطبيب	مركز التدريب	اسم الطبيب	مركز التدريب
عادل حسن ابراهيم حسين	م. الخرطوم- السودان	عادل سليمان السليمي	سلطنة عمان
أنس أحمد سالم أحمد	م. الخرطوم- السودان	فاطمة سليمان علي الهنائي	سلطنة عمان
مصطفى محمد ابراهيم مرزوق	م. القاهرة- مصر	إيناس عمر ابراهيم عبد الله	الدوحة
أشرف محمد محمد دعيس	م. الخرطوم- السودان	محمد ربيع كرامة التميمي	سلطنة عمان
هشام عزمي معروف بدر	م. القاهرة- مصر	أحمد محمد أحمد أبو سلب	السودان
حسين علي عبد العزيز الزعبي	م. الخرطوم- السودان	مياء سالم عبد الله المحرمي	سلطنة عمان
ست النساء سعيد أحمد	م. الخرطوم- السودان	سيد حسن صادق عويس	السودان
هبة الله مصطفى	م. الخرطوم- السودان	جمال عبد الله عبد الرحمن	اليمن
أحمد ابراهيم مرسى خطاب	م. الخرطوم- السودان	سلوى علي أحمد عبد الله الغيثي	اليمن
أحمد محمد المهدي عبد العزيز	م. الخرطوم- السودان	شذى الطبيب الحاج مختار	السودان
أحمد مصطفى محمد عناني	م. الخرطوم- السودان	نايف جاد السيد جاد السيد	السودان
طلعت محمد عبد المعطي العبد	م. الخرطوم- السودان	أوليفيا أمين عثمان الأمين	السودان
حازم ابراهيم كامل شكري	م. الخرطوم- السودان	ابراهيم أحمد أبو جيش	سوريا

