



JABHS

مجلة المجلس العربي للاختصاصات الصحية



VOL.12, No.2, 2011

Indexed by EMRO

ISSN 1561 - 0217

[Read More](#)

The origin and characteristics of cells with tails in cutaneous leishmania

page No 58

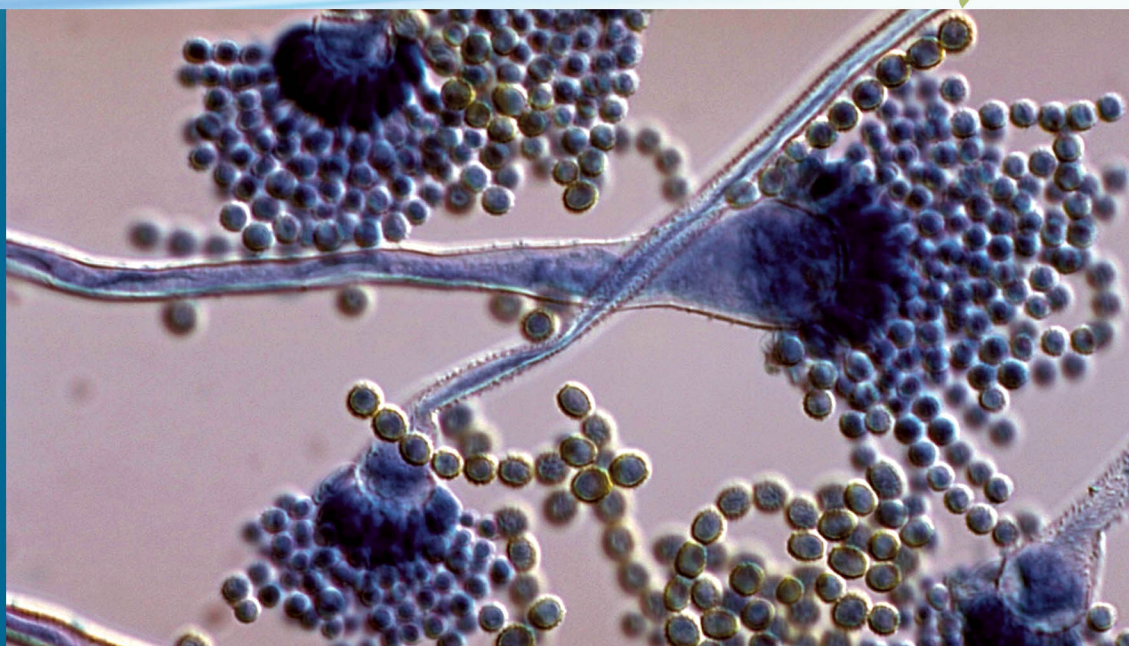
Idiopathic pulmonary hemosiderosis in a four year old boy

page No 69

With this issue

The Arab Board of Health Specializations activities

1/4/2011 up to 30/6/2011



In This Issue

- ALLERGIC BRONCHOPULMONARY ASPERGILLOSIS IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA
- HISTOPATHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL APPROACH FOR CHARACTERIZATION OF UNDIFFERENTIATED MALIGNANT TUMORS
- ALTERATIONS OF BIOCHEMICAL LIVER FUNCTION TESTS IN OBESITY

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

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/umhd or 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 (jabms@scs-net.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. 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. 12, No. 2, 2011

LETTER FROM THE EDITOR

- Mohammad Hisham Al-Sibai, MD
Editor-in-Chief, Secretary General of the Arab Board of Health SpecializationsP 1

ORIGINAL ARTICLES

- Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Patients with Bronchial Asthma
داء الرشاشيات القصبي الرئوي الأرجي عند مرضى الربو القصبي
Mohamad El-Desoky Abu Shehata, et al. (Egypt).P 2
- Misoprostol as a Sole Agent for Medical Management of Incomplete Miscarriage
and Early Fetal Demise: A Protocol Used in Dubai Hospital
الاستخدام المنفرد لعقار Misoprostol في تدبير حالات الإسقاط الناقص
وموت الجنين المبكر: النظام المتبع في مشفى دبي
Nemat Abdul Rahman Al Beiruti, et al. (UAE).P 10
- Alterations of Biochemical Liver Function Tests in Obesity
التغيرات الكيميائية الحيوية لاختبارات وظائف الكبد في حالات السمنة
Janan M.J.Ali, et al. (Iraq).P 16
- Otomycosis in Basrah - Iraq
فطار الأذن في البصرة - العراق
Ahmed M. Al-Abbasi, et al. (Iraq).P 28
- A Preliminary Neonatal Screening for Glucose-6-phosphate Dehydrogenase Deficiency
in Wad Medani Maternity Teaching Hospital, Gezira State, Sudan (March – May 2009)
إجراء المسح عند حديثي الولادة لعوز خميرة نازع هيدروجين الغلوكوز -6- فوسفات
في مشفى واد مدني التعليمي للأمومة، ولاية الجزيرة في السودان
Salma O. Taha, et al. (Sudan).P 34
- Carcinoma of The Stomach in Group of Iraqi Patients
سرطانة المعدة لدى مجموعة من المرضى العراقيين
Sabeha Al-Bayati, et al. (Iraq).P 40

Journal of the Arab Board of Health Specializations

A Medical Journal Encompassing all Health Specializations

Issued Quarterly

CONTENTS

JABHS Vol. 12, No. 2, 2011

ORIGINAL ARTICLES

- Histopathological and Immunohistochemical Approach for Characterization of Undifferentiated Malignant Tumors
دور الطرق النسيجية المرضية والكيمياء النسيجية المناعية في توصيف الأورام الخبيثة غير المتميزة
Intisar S. Pity. (Iraq).P 49
- The Origin and Characteristics of The Cells with Tails in Cutaneous Leishmania
أصل وخصائص الخلايا الذيلية في اللايشمانيا الجلدية
Mohammed Wael Daboul. (Syria)P 58

CASE REPORT

- Behavioral Difficulties Secondary to Kawasaki Disease
اضطرابات سلوكية ثانوية تالية لداء كاواساكي
Nahed Al Ateeqi, et al. (Kuwait).P 65
- Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis (IPH) in a Four Year Old Boy
حالة داء هيموسيدريني رئوي مجهول السبب عند طفل في الرابعة من عمره
Abbas A. Alrabaty, et al. (Iraq).P 69

MEDICAL CASE

- Calcification of The Aorta and Common Iliac Arteries
تكلس في الأبهر البطني والشرابين الحرقفية المشتركةP 72
- Pyogenic Liver Abscess
خراجة كبدية قبحيةP 73

SELECTED ABSTRACTS

.....P 74

Letter from the Editor

Is it a new strain of E. Coli, which is killing people in Europe?

What is an E. coli?

E. coli is the name of a germ, or bacterium, that lives in the digestive tracts of humans and animals. There are many types of E. coli, and most of them are harmless. But some can cause bloody diarrhea. These are called enterohemorrhagic E. coli (EHEC). One common type is called E. coli O157:H7. In some people, this type of E. coli may also cause severe anemia or kidney failure, which can lead to death.

Other strains of E. coli can cause urinary tract infections or other infections.

What causes an E. coli infection?

People get E. coli infection by coming into contact with the feces, or stool, of humans or animals. This can happen when they drink water or eat food that has been contaminated by feces.

Human or animal feces infected with E. coli sometimes get into lakes, pools, and water supplies. People can become infected when a contaminated city or town water supply has not been properly treated with chlorine or when people accidentally swallow contaminated water while swimming in a lake, pool, or irrigation canal.

The bacteria can also spread from one person to another, usually when an infected person does not wash his or her hands well after a bowel movement. E. coli can spread from an infected person's hands to other people or to objects.

What are the symptoms?

The main symptoms of an E. coli O157:H7 infection are: Bloody diarrhea, stomach cramps, nausea and vomiting.

When E. coli causes serious problems with the blood or kidneys, symptoms include: Pale skin, fever, weakness, bruising, passing only small amounts of urine, possible death.

The recent outbreak of E. coli infection in Germany has resulted in serious concerns about the potential appearance of a new deadly strain of bacteria.

A preliminary analysis shows that the current infection is caused by an entirely new super-toxic E. coli strain. Sequence analysis indicated that this bacterium is an EHEC serotype O104 E. coli strain; however, this is a new serotype, not previously involved in any E. coli outbreaks. This new strain of E. coli, however, has also acquired specific sequences that appear to be similar to those involved in the pathogenicity of hemorrhagic colitis and hemolytic-uremic syndrome. The acquisition of these genes may have occurred through horizontal gene transfer. The analysis further showed that this deadly bacterium carries several antibiotic resistance genes, including resistance to aminoglycoside, macrolides and Beta-lactam antibiotics: all of which makes antibiotic treatment extremely difficult.

We hope that this new strain remains away from our region and that scientists find a way to combat it. History has showed us that they are able to do so.

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

ALLERGIC BRONCHOPULMONARY ASPERGILLOSIS
IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

داء الرشاشيات القصبية الرئوي الأرجي عند مرضى الربو القصبية

Mohamad El-Desoky Abu Shehata, MD; Ahmad Younes El-Sayed, MD

Magda Ali El-Bakry, MD; Fatma Abbas Auf, MD; Ashraf Abd El-Haseeb, MD

د. محمد الدسوقي أبو شحاته، د. أحمد يونس السيد، د. ماجدة علي البكري.

د. فاطمة عباس عوف، د. أشرف عبد الحسيب

ملخص البحث

هدف البحث: تهدف هذه الدراسة إلى تقييم انتشار داء الرشاشيات القصبية الرئوي الأرجي ABPA في حالات الربو القصبية لدى المرضى المراجعين للعيادة الخارجية لمستشفى المنصورة الجامعي بمصر، وتحديد الدلالات التشخيصية لداء الرشاشيات القصبية الرئوي الأرجي عند مرضى الربو القصبية.

طرق البحث: شملت هذه الدراسة 210 من مرضى الربو القصبية خضعوا لأخذ قصة مرضية شاملة، فحص سريري، تحديد شدة الربو القصبية وفقاً لتوصيات GINA لعام 2006، صورة شعاعية بسيطة الصدر، قياس التنفس المحسوب spirometry واختبار الأسبرجيلين الجلدي، كما تم في الحالات إيجابية اختبار الأسبرجيلين الجلدي إجراء تعداد دم كامل، قياس IgE الكلي، قياس مستوى IgE و IgG النوعيين للرشاشيات الدخان Aspergillus fumigatus مع إجراء تصوير طبقي محوري محسوب عالي الأداء للصدر.

النتائج: لوحظت إيجابية في اختبار الأسبرجيلين الجلدي عند 22.86% من مرضى الربو القصبية (48 من أصل 210 مريضاً). تم تشخيص وجود داء الرشاشيات القصبية الرئوي الأرجي في 3.81% من حالات الربو القصبية (8 من أصل 210 مريضاً). أما عند المرضى إيجابي اختبار الأسبرجيلين الجلدي فقد بلغ انتشار داء الرشاشيات القصبية الرئوي الأرجي ABPA 16.6% (8 من أصل 48 حالة). لوحظ أن شدة الربو القصبية بوجود داء الرشاشيات القصبية الرئوي الأرجي كانت أعلى من حالات الربو القصبية دون وجود هذا الداء (87.5% من حالات الربو القصبية الشديد المستمر مقابل 17.33%). لوحظ من جهة أخرى وجود نسبة أكبر لاستخدام الستيروئيدات الجهازية عند مرضى الربو القصبية المترافق مع داء الرشاشيات القصبية الرئوي الأرجي مقارنة بحالات الربو القصبية غير المترافقة مع هذا الداء (100% مقابل 42.08%، $p=0.001$). لوحظ وجود زيادة هامة في نقاط شدة توسع القصبات وتسمك جدر القصبات عند المرضى إيجابي اختبار الأسبرجيلين الجلدي المترافق مع داء الرشاشيات القصبية الرئوي الأرجي مقارنة بحالات إيجابية الاختبار الجلدي غير المترافقة مع هذا الداء (1.87 مقابل 0.68 و 1.75 مقابل 0.6، $p=0.006$ و 0.004 على الترتيب)، تبين أيضاً وجود زيادة في مجموع نقاط امتداد التوسع القصبية وانسداد القصبات بالمخاط والتصلد والانخماص الرئوي لدى الحالات إيجابية اختبار الأسبرجيلين الجلدي المترافقة مع داء الرشاشيات القصبية الرئوي الأرجي بالمقارنة مع الحالات إيجابية الاختبار الجلدي غير المترافقة مع هذا الداء (1.5، 0.85، 0.50 مقابل 0.65، 0.18 و 0.15 على الترتيب) (قيم p على الترتيب 0.035 و 0.001 و 0.048).

الاستنتاجات: لوحظ وجود نسبة عالية من إيجابية اختبار الأسبرجيلين الجلدي عند مرضى الربو القصبية (22.86%) وترافقه مع انتشار عال لداء الرشاشيات القصبية الرئوي الأرجي (16.6%). لا يمثل داء الرشاشيات القصبية الرئوي حالة نادرة لدى مرضى الربو القصبية إذ يلاحظ في 3.8% من الحالات. يمكن التنبؤ بوجود هذا الداء عند مرضى الربو القصبية وخاصةً عند وجود درجة عالية من الربو القصبية (حالة شديدة مستمرة)، الحاجة

*Mohamad El-Desoky Abu Shahata, MD, Professor of Thoracic Medicine, Mansoura Faculty of Medicine, Egypt.

*Ahmad Younes El-Sayed, MD, Associate Professor of Thoracic Medicine, Mansoura University Hospital, Mansoura Faculty of Medicine, Egypt.
E-mail: ahmadysb@gmail.com.

*Magda Ali El-Bakry, MD, Professor of Radiodiagnosis, Mansoura Faculty of Medicine, Egypt.

*Fatma Abbas Auf, Professor of Clinical Pathology, Mansoura Faculty of Medicine, Egypt.

*Ashraf Abd El-Haseeb, MD, Specialist of Thoracic Medicine, El-Abbassia Chest Hospital, Cairo, Egypt.

لاستخدام الستيروئيدات القشرية للسيطرة على الربو القصبي، درجة عالية وامتداد كبير لتوسع القصبات، درجة عالية الشدة لتسمك جدر القصبات، درجة عالية لانسداد القصبات بالمخاط وانخماص وتصلد الرئة.

ABSTRACT

Objective: The aim of the work was to assess prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis ABPA in bronchial asthma in outpatient clinic of Mansoura university hospital-Egypt and to detect the predictors for diagnosis of ABPA in bronchial asthma patients.

Methods: This study comprised 210 patients with bronchial asthma. All patients were subjected to thorough history taking and clinical examination, grading of severity of bronchial asthma was done according to GINA guideline 2006, chest X-ray, computerized spirometry, Aspergillin skin test. For the aspergillin skin test positive patients, the following tests were done: complete blood count, total IgE, specific IgE and IgG for *Aspergillus fumigatus* and chest high resolution CT.

Results: Aspergillin skin test positivity was found in 22.86% (48 out of 210) of cases of bronchial asthma (BA). ABPA was diagnosed in 3.81% of cases of BA (8 out of 210). While among Aspergillin skin test positive cases, the prevalence of ABPA was 16.6% (8 out of 48). The degree of severity of BA with ABPA was higher than in BA without ABPA (87.5% versus 17.33% for severe persistent BA). There were significantly higher percentage of cases on systemic steroid in BA with ABPA versus BA without ABPA (100% versus 42.08%, $p=0.001$). There were significant higher scoring of severity of bronchiectasis and bronchial wall thickening in Aspergillin skin test positive with ABPA versus Aspergillin skin test positive without ABPA (1.87 versus 0.68 and 1.75 versus 0.6, $p=0.006$, 0.004 respectively). The scoring of extent of bronchiectasis, mucus plugging and consolidation/atelectasis were significantly higher in Aspergillin skin test positive with ABPA versus aspergillin skin test positive without ABPA (1.5, 0.85, 0.50 versus 0.65, 0.18, and 0.15 respectively) ($p=0.035$, 0.001 and 0.048 respectively).

Conclusions: Aspergillin skin test positivity is high in patients with BA (22.86%) and is associated with a higher prevalence of ABPA (16.6%). ABPA is not a rare disease in BA, as it occurs in 3.8% of cases of

BA (8 out of 210). ABPA can be predicted in patients with BA especially if they have: higher grade of BA (severe persistent BA), systemic corticosteroids for control of BA, higher degree of severity and extent of bronchiectasis (+3 and +2), higher severity of bronchial wall thickening (+3), higher degree of extent of mucus plugging (+2) and consolidation/atelectasis (+1).

INTRODUCTION

Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) is an inflammatory bronchial and interstitial lung disease that is characterized by tissue and blood eosinophilia, and is induced by immunological responses to bronchial colonization by members of fungus genus *Aspergillus*. ABPA thus extends the pathology of asthma from the bronchi into the pulmonary parenchyma.¹ The clinical course of allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) in bronchial asthma (BA) is variable in many patients, it appears to cause progression from mild asthma to refractory corticosteroid dependent asthma. In other instances, ABPA may progress indolently until it presents with end stage bronchiectasis and pulmonary fibrosis and even death from cor pulmonale.

The airway disease can sometimes extend to more distal bronchi resulting in bronchiolitis obliterans or bronchocentric granulomatosis. Because prompt corticosteroid therapy can prevent progression of the disease to end stage lung disease, early recognition and treatment of ABPA is important.² High resolution computed tomography of chest demonstrates multiple areas of central or mixed bronchiectasis in ABPA. Some patients with asthma (without ABPA) might have a few bronchiectatic airways, but not to the extent seen in patients with ABPA.³

The aim of the work was to assess prevalence of ABPA in bronchial asthma in outpatient clinic of Mansoura university hospital, Egypt and to detect the predictors for diagnosis of ABPA in bronchial asthma patients.

METHODS

This case control study was carried out in Thoracic Medicine Department in Collaboration with Clinical Pathology and Radiology Departments, Mansoura University Hospital during the period from January 2006 to August 2008. This study comprised 210 patients with bronchial asthma including 83 males and 127 females with age ranging from 21 to 66 years with mean 43.5 ± 5.0 years. The work was approved by ethical committee of thoracic medicine department Mansoura university hospital, Mansoura faculty of medicine.

Inclusion criteria: Clinical history and physical examination consistent with bronchial asthma and significant reversibility ($>12\%$ or 200 ml in FEV1) after inhaling a short acting bronchodilator and/or systemic corticosteroids.

All patients were subjected to:

- Thorough history taking with stress on history consistent with bronchial asthma. Also history of certain medications used to relief the symptoms especially use of corticosteroids.
- Thorough clinical examination for confirmation of diagnosis of bronchial asthma and exclusion of other diseases like congestive heart failure, COPD, pulmonary embolism and upper airway obstruction.
- Radiologic diagnosis: Chest X-ray to exclude other chest diseases like heart failure, pulmonary embolism and to detect radiologic signs of complications like pneumothorax.
- Pulmonary function tests: Computerized spirometry

for determination of forced expiratory volume in First second (FEV1), forced vital capacity (FVC), FEV1/FVC%) using Jaeger Spiro-Germany.

- Grading of severity of bronchial asthma was done according to GINA guideline 2006.⁴
- Aspergillin skin test was done using Aspergillus fumigatus extract (Allergopharma Joachim Ganzer) by using prick skin test with a drop of 1:50 dilution of the extract. Positive test was considered when there was a wheal 3 mm or more reaction within 20 minutes.

For the skin test positive patients, the following were done: Chest X-ray, direct film stained with Leishman's staining for eosinophil count, total IgE: (The diaMed Eurogen IgE Quantitative is monoclonal antibody based immunoassay for the quantitative determination of human total IgE in human serum), specific IgE and specific IgG (The aspergillus fumigatus IgE and IgG is based on the principle of enzyme immunoassay (EIA) where the concentration of the IgE and IgG antibodies are directly proportional to the intensity of the color), High resolution computed tomography HRCT of the chest using Asteion Toshiba CT scan machine.

Patients were considered to have ABPA-central bronchiectasis (CB) when fulfilling the criteria adopted by Greenberger 2002.³ A minimum of 5 criteria should be present (Asthma, immediate cutaneous reactivity to Aspergillus fumigatus, total serum IgE concentration >417 ku/L (1000 ng/ml), elevated serum specific IgE-ASP fumigatus and or specific IgG-ASP fumigatus, central bronchiectasis). Patients were considered to have ABPA-serologic (S) when fulfilling the previous criteria except central bronchiectasis.

Category		Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
Severity	1- Bronchiectasis	normal	$<2^*X$	$2-3^*X$	$>3^*X$
	2- Bronchial wall thickening	normal	$<0.5^{**}X$ OR <10 mm	$<0.5^{**}X$ OR 10-15 mm	$>1^{**}X$ OR >15 mm
	3- Mosaic perfusion	normal	1-5 segments	6-9 segments	>9 segments
Extention	1- Bronchiectasis	normal	1-5 segments	6-9 segments	>9 segments
	2- Mucus plugging	normal	1-5 segments	6-9 segments	>9 segments
	3- Consolidation-atelectasis	normal	1-3 segments	4-6 segments	>7 segments

*Internal diameter of bronchi in relation to adjacent pulmonary artery. **Bronchial wall thickness in relation to adjacent artery

The signs and scoring of bronchiectasis were searched for according to Webb et al 2001.⁵

Data were analysed using SPSS version 10, qualitative data were presented as number and percent comparison between two groups was done by Chi Square test. Normally distributed data was presented as mean. Student t-test was used to compare between two groups, $p < 0.05$ was considered to be statistically significant.

RESULTS

Among all studied cases, the highest percentage of BA was among moderate persistent asthma (40.48%) followed by mild persistent asthma and severe persistent asthma cases (25.24% and 20% respectively). The lowest percentage was among mild intermittent asthma (14.29%).

	No.	%
All studied patients with BA	210	100%
I BA with Asp negative skin test	162	77.14
II BA with Asp positive skin test	48	22.86%
1- BA with ABPA	8	3.81%
a- ABPA-CB	6	2.86%
b- ABPA-S	2	0.95%
2- BA without ABPA	40	19.05%

Table 1. Aspergillin skin test positivity and ABPA among all studied patients with BA.

Among all studied cases (210), there were 48 cases (22.86%) with positive Aspergillin skin test, ABPA was diagnosed in only 8 cases (3.81%), six cases (2.86%) were diagnosed as ABPA central bronchiectasis (CB) and the remaining two cases (0.95%) were diagnosed as ABPA seropositive (S). ABPA was diagnosed in 8 cases out of 48 aspergillin skin test positive cases (16.6%) with prevalence of ABPA-CB of 12.5% (6 cases out of 48), compared to 4.2% (2 cases out of 48) of ABPA-S. (Table 1).

Grade of BA	BA with ABPA		BA without ABPA	
	No.	%	No.	%
Mild intermittent	0	0	30	14.85%
Mild persistent	0	0	53	26.24%
Moderate persistent	1	12.5%	84	41.58%
Severe persistent	7	87.5%	35	17.33%
Total	8	100%	202	100%

Table 2. Grades of severity of bronchial asthma with ABPA versus bronchial without ABPA.

Severe persistent BA was found in 87.5% of BA with ABPA versus 17.33% of BA without ABPA. The non-severe BA was found in 12.5% in BA with ABPA (all moderate persistent BA) versus 82.67% in BA without ABPA (41.58% in moderate persistent BA, 26.24% in mild persistent BA, and 14.85% in mild intermittent BA), (Table 2).

	Severe persistent BA (n=15)	Non-severe persistent BA (n=33)	Statistics
Total IgE (Ku/L)	431.1±303.1	124.3±108.1	t=3.692 p=0.002
Eosinophils (%)	6.0±2.4	4.6±1.7	t=2.358 p=0.023
ABPA	7 (46.7%)	1 (3%)	$\chi^2=14.138$ p=0.000

Table 3. Characteristics of severe persistent versus non severe persistent BA among aspergillin skin test positive cases.

Among aspergillin positive cases, severe persistent BA were significantly higher than non-severe BA regarding total IgE (431±303.1 versus 124±108.1) ($p=0.002$), eosinophilis % (6.0±2.4 versus 4.6±1.7) ($p=0.023$) and ABPA (46.7% versus (3%) ($p=0.000$), (Table 3).

All ABPA cases (100%) were known to be on systemic steroids compared to only 42.08% of cases of BA without ABPA, and this was statistically significant ($\chi^2=10.463$, $p=0.001$), (Table 4).

The prevalence of bronchiectasis (central and peripheral) was 75% of Aspergillin skin test positive BA with ABPA compared to only 35% of Aspergillin skin test positive BA without ABPA, and this was statistically significant ($\chi^2=4.389$, $p=0.034$), (Table 5).

The scoring of severity of bronchiectasis and bronchial wall thickening were significantly higher in Aspergillin skin test positive BA with ABPA than in Aspergillin skin test positive BA without ABPA (1.88±1.36 versus 0.68±1.02) ($p=0.006$). (1.75±1.28 versus 0.60±0.93) ($p=0.004$) respectively. The scoring of severity of mosaic perfusion was not significantly higher in Aspergillinskin test positive BA with ABPA compared to Asp. skin test positive BA without ABPA (0.75±1.04 versus 0.10±0.30) ($p=0.12$), (Table 6).

	BA with ABPA		BA without ABPA		Statistics
	No.	%	No.	%	
Patients on systemic steroids	8	100%	85	42.08%	$\chi^2=10.463$ p=0.001
Patients not on systemic steroids	0	0%	117	57.92%	
Total	8	100%	202	100%	

Table 4. Patients on systemic steroids in BA with ABPA versus BA without ABPA.

	Aspergillin skin test positive BA with ABPA		Aspergillin skin test positive BA without ABPA		Statistics
	No.	%	No.	%	
Bronchiectasis (central and peripheral)	6	75%	14	35%	$\chi^2=4.389$ p=0.034
No bronchiectasis	2	25%	26	65%	
Total	8	100%	40	100%	

Table 5. Bronchiectasis (central and peripheral) in Aspergillin positive BA with ABPA versus Aspergillin positive BA without ABPA.

Score	Aspergillin skin test positive BA with ABPA (n=8)	Aspergillin skin test positive BA without ABPA (n= 40)	Statistics
Severity of bronchiectasis	1.88±1.36	0.68±1.02	t=2.869 p=0.006
Severity of bronchial wall thickening	1.75±1.28	0.60±0.93	t=2.999 p=0.004
Severity of mosaic perfusion	0.75±1.04	0.10±0.30	t=1.761 p=0.120

Table 6. Scoring of severity of bronchiectasis, bronchial wall thickening and mosaic perfusion in Aspergillin skin test positive BA with ABPA versus Aspergillin skin test positive BA without ABPA.

Score	Aspergillin skin test positive BA with ABPA (n=8)	Aspergillin skin test positive BA without ABPA (n=40)	Statistics
Extent of bronchiectasis	1.50±1.07	0.65±1.0	t=2.169 p=0.035
Extent of mucus plugging	0.88±0.64	0.18±0.50	t=3.447 p=0.001
Extent of consolidation/atelectasis	0.50±0.53	0.15±0.43	t=2.032 p=0.048

Table 7. Scoring of extent of bronchiectasis, mucus plugging and consolidation/atelectasis in Aspergillin skin test positive BA with ABPA versus Aspergillin skin test positive BA without ABPA.

The scoring of extent of bronchiectasis, mucus plugging and consolidation/atelectasis were higher in Aspergillin skin test positive BA with ABPA versus Aspergillin skin test positive BA without ABPA (1.5, 0.85, 0.50 versus 0.65, 0.18, 0.15 respectively). These were statistically significant ($p=0.035$, 0.001 , 0.048 respectively), (Table 7).

DISCUSSION

Among all studied cases, there were 48 cases (22.86%) with positive Aspergillin skin test. This prevalence was in accordance to Shah 1998⁶ who reported the prevalence of positive aspergillin skin test among all studied cases was 25%, also approaches the prevalence reported by Al-Mobeireek et al 2001⁷ who reported the prevalence of 23.5%, but lower than the prevalence reported by Eaton et al. 2000⁸ who reported higher prevalence of 40%, Agarwal et al 2006⁹ who reported higher prevalence of 39.5% and Prasad et al 2008¹⁰ who reported higher prevalence of 30.3%. The cause of this higher prevalence of Eaton et al Agarwal et al, and Prasad et al may be due to the difference in the locality of the study with possible differences in endemicity of the Aspergillous.

Among all studied cases (210), only 8 cases (3.81%) were diagnosed as ABPA, six cases (2.86%) were diagnosed as ABPA-CB (central bronchiectasis) and the remaining two cases (0.95%) were diagnosed as ABPA-S (seropositive). This was in accordance to Eaton et al 2000⁸ who reported that approximately 3–5% of all studied asthma cases were diagnosed as ABPA (CB+S). In study by Al-Mobeireek et al 2001,⁷ out of 264 asthmatic patients, only 7 cases were diagnosed as ABPA (CB+S) with prevalence of 2.85%. Our results is lower than that of Greenberger 2002³ who reported the prevalence of ABPA (CB+S), among all his studied cases, was 6% with the prevalence of ABPA CB of 3.6%, while the prevalence of ABPA-S was 2.4%. The higher prevalence in Greenberger study may be due to the higher numbers of all studied cases (531) and different locality. Maurya et al 2005¹¹ in their study of 105 patients with BA and Prasad et al 2008¹⁰ reported ABPA prevalence of 7.5% and 7.4% respectively. This higher prevalence may be

due to different locality and different diagnostic criteria for ABPA and lack of standard tests.

Among Aspergillin skin test positive cases (48), 8 cases (16.6%) were ABPA (CB+S) with prevalence of ABPA-CB of 12.5% (6 cases), compared to 4.2% (2 cases) of ABPA-S. The prevalence of ABPA-CB in our study was lower than that in Eaton et al 2000⁸ who reported ABPA-CB in 40% of Aspergillin skin test positive cases. Also, Maurya et al 2005¹¹ reported ABPA in 26.6% of Aspergillin positive cases (8 out of 30) and all were ABPA-CB.

In our study, the highest percentage of BA with ABPA was found in severe persistent grades (87%) followed by moderate persistent grade (12.5%). There were no cases in mild intermittent or mild persistent BA with ABPA. This signify that ABPA is common among cases with higher grades of severity of BA. This was in accordance to D'Urzo and Melvor 2000¹² who reported that ABPA was found with severe persistent asthma in 70% of studied cases.

In our study, among aspergillin positive cases, severe persistent BA were significantly higher than non-severe BA regarding total IgE (431 ± 303.1 versus 124 ± 108.1) ($p=0.002$) and eosinophilic % (6.0 ± 2.4 versus 4.6 ± 1.7) ($p=0.023$). This was in accordance to Al-Mobeireek et al 2001⁷ who reported that eosinophilic % were higher in severe persistent BA versus non-severe persistent BA in Aspergillin positive cases (7.2 ± 1.5 versus 4.2 ± 1.3). Also, in our study severe persistent BA were significantly higher than non-severe BA regarding ABPA (46.7% versus (3%)) ($p=0.000$). This was in accordance to D'Urzo and Melvor 2000¹² who reported that ABPA was detected in 1% of non-severe asthma cases, and in 10% of severe persistent asthma cases in USA.

All ABPA cases (100%) were known to be on systemic steroids compared to only 42.08% of cases of BA without ABPA, and this was statistically significant ($\chi^2=10.463$, $p=0.001$). Also this signifies that there is high possibility of ABPA among BA patients on systemic steroids. This was in accordance to Patterson et al 1986¹³ who reported that 60% of their studied ABPA case were corticosteroids-dependent asthma.

The prevalence of bronchiectasis (central and peripheral) was 75% (6 out of 8) of ABPA cases compared to only 35% (14 out of 40) of cases with Aspergillin positive BA without ABPA, and this was statistically significant ($\chi^2=4.389$, $p=0.034$). This was in accordance to Ward et al in 1999¹⁴ who reported that the prevalence of bronchiectasis (central and peripheral) among ABPA cases were 95.4% (42 out of 44) compared to 28.9% in Aspergillin positive without ABPA cases. This signifies that bronchiectasis can occur in BA without ABPA but with lower frequency and also mean that bronchiectasis in BA patients is not pathognomonic of ABPA.

In our study, the prevalence of central bronchiectasis among ABPA was 75% (6 out of 8) and 2 cases (25%) were diagnosed as ABPA-S. This was in accordance to Ward et al in 1999¹⁴ who reported that the prevalence of central bronchiectasis in ABPA was 86.4% (38 out of 44). Also in accordance to Neeld et al 1990¹⁵ who reported that the prevalence of bronchiectasis in ABPA was 75%. Also Reiff et al 1995¹⁶ diagnosed eleven patients with central bronchiectasis, out of 15 patients (73.3%) with ABPA. This also was in accordance to Al-Mobeireek et al 2001⁷ who showed that out of seven ABPA cases, four cases (57.14%) were ABPA-CB and three cases (42.86%) were ABPA-S. But in Panchal et al in 1997¹⁷ and Prasad et al in 2008,¹⁰ all ABPA cases were ABPA-CB. This signifies that the less severe stage of ABPA (serologic ABPA) were diagnosed less than the end stage ABPA (ABPA-CB) due to delay in diagnosis of ABPA in all studies and so raise the importance of awareness of the necessity of the early diagnosis of ABPA. The more mucus plugging and consolidation/atelectasis, the more the possibility of ABPA.

CONCLUSIONS

- Aspergillin skin test positivity is high in patients with BA (22.86%) and is associated with a high prevalence of ABPA (16.6%).
- ABPA is not a rare disease in BA, as it occurs in 3.8% of cases of BA (8 out of 210).
- ABPA can be predicted in patients with BA especially if they have: Higher grade of BA (severe persistent BA), systemic corticosteroids for control of BA, higher degree of severity and extent of bronchiectasis (+3 and

+2), higher severity of bronchial wall thickening (+3), higher degree of extent of mucus plugging (+2) and consolidation/atelectasis (+1).

RECOMMENDATIONS

- Aspergillin skin test is used as a screening test of BA especially those of severe persistent grade, those on systemic corticosteroids and those having high eosinophilic count for early detection of ABPA.
- HRCT of the chest is used as diagnostic aid of ABPA in case of BA with Aspergillin skin test positivity.
- Multicenter studies in different localities are needed for better assessment of the prevalence of ABPA in BA and also to illustrate the effect of anti-fungal therapy on the course of the disease.

REFERENCES

1. Novey JS. Epidemiology of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Immunol Allergy Clin Noth Am* 1998;18:641-53.
2. Wardlaw A, Geddes DM. Allergic bronchopulmonary aspergillosis, a review. *J R Soc Med* 1992;85(12):747-51.
3. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(5):685-92.
4. Global initiative for asthma 2006.
5. Webb WR, Muller NL, Naidich DP. High-resolution CT of the lung. Lippincott Williams and Wilkins. 3rd ed. New York, London: Philadelphia-Baltimore;2001, p.467-541.
6. Shah A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 1998;40(1):41-54.
7. Al-Mobeireek AF, Gad El-Rab MO, Al-Hedaithy SSA, et al. Allergic bronchopulmonary mycosis in patients with asthma: period prevalence at a university hospital in Saudi Arabia. *Respir Med* 2001;95(5):341-7.
8. Eaton T, Garrett J, Milne D, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in the asthma clinic: A prospective evaluation of CT in the diagnostic algorithm. *Chest* 2000;118(1):66-72.
9. Agarwal R, Gupta D, Aggarwal AN, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis, Lesson from 126 patients attending a chest clinic in North India. *Chest* 2006;130(2):442-8.

10. Prasad R, Garg R, Sanjay R, et al. A study on prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients of bronchial asthma. *Internet J Pulm Med* 2008;(9)2.
11. Maurya V, Gugnani HC, Sarma PU, et al. Sensitization to spargillus and occurrence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with asthma. *Chest* 2005 127(4): 1252.
12. D'Urzo AD, McIvor AR. Case report, Allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma. *Can Fam Physician* 2000;46:882-4.
13. Patterson R, Greenberger PA, Halwig JM. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: natural history and classification of early disease by serologic and roentgenographic studies. *Arch Intern Med* 1986;146(5): 916-8.
14. Ward S, Heyneman L, Lee MJ, et al. Accuracy of CT in the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthmatic patients. *Am J Roentgenol* 1999;173(4):937-42.
15. Neeld DA, Goodman LR, Gurney JW, et al. Computerized tomography in the evaluation of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Am Rev Respir Dis* 1990;142(5):1200-5.
16. Reiff DB, Wells AU, Carr DH, et al. CT findings in bronchiectasis: limited value in distinguishing between idiopathic and specific types. *AJR* 1995;165(2):261-7.
17. Panchal N, Bhagat R, Pant C, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: The spectrum of computed tomography appearances. *Respir Med* 1997;91(4):213-9.
18. Angus RM, Davies ML, Cowan MD, et al. Computed tomographic scanning of the lung in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis and in asthmatic patients with positive skin test to *Aspergillus fumigatus*. *Thorax* 1994;49(6):586-9.
19. Logan PM, Müller NL. High-attenuation mucous plugging in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Can Assoc Radiol J* 1996;47(5):374-7.

MISOPROSTOL AS A SOLE AGENT FOR MEDICAL MANAGEMENT OF INCOMPLETE MISCARRIAGE AND EARLY FETAL DEMISE: A PROTOCOL USED IN DUBAI HOSPITAL

الاستخدام المنفرد لعقار MISOPROSTOL في تدبير حالات الإسقّاط الناقص وموت الجنين المبكر:
النظام المتبع في مشفى دبي

Nemat Abdul Rahman Al Beiruti, MBChB, DGO, CABOG, MRCOG

Ikhlas A. Muhsin, MBChB, MRCOG

د. نعمت عبد الرحمن البيروتي، د. إخلص محسن

ملخص البحث

هدف البحث: تقييم فعالية الاستخدام المنفرد لعقار Misoprostol في تدبير حالات الإسقّاط الناقص والموت المبكر للجنين.
طرق البحث: أجريت هذه الدراسة في قسم التوليد وأمراض النساء في مشفى دبي في الإمارات العربية المتحدة بحيث شملت 94 حالة من حالات الإسقّاط الخاضعة لإفراغ طبي للرحم. تمت معالجة مريضات البحث بعقار Misoprostol ("Cytotec" وهو مشابه صناعي للبروستاغلاندين (Pharmacia) بالطريق المهبل وبجرعة وتواتر محدد تبعاً للنظام المعتمد في المشفى. أعطيت النساء اللواتي لم يحدث لديهن إفراغ للرحم بعد ثلاث جرعات معيارية من Misoprostol أحد الخيارين التاليين: الخضوع لإعادة الجرعة العلاجية أو الخروج من المشفى والعودة بعد ثلاثة أسابيع للمراقبة. تم تعريف حالة نجاح هذه المعالجة بحدوث إفراغ كامل للرحم خلال ثلاثة أسابيع دون الحاجة للإفراغ الجراحي.
النتائج: تم الوصول لحالة إفراغ كامل باستخدام المعالجة الطبية باستخدام Misoprostol بشكل منفرد وخلال ثلاثة أسابيع عند 85 من أصل 94 امرأة شملتهن الدراسة (بنسبة نجاح 90.4%)، أما في حالات الفشل التسع المتبقية فقد اختارت ثلاث مريضات (بنسبة 3.2%) اللجوء للعلاج الجراحي قبل إنهاء المعالجة، بينما عانت ثلاث مريضات أخريات من نزف شديد خلال المعالجة الطبية تطلب إجراء الإفراغ الجراحي الفوري للرحم، بينما اختارت مريضتان (2.1%) اللجوء للمعالجة الجراحية أو التفريغ الجراحي بعد إنهاء المعالجة دون رغبتهم بمراقبة حالتهم في المنزل. تمت متابعة المريضة الأخيرة (بنسبة 1.1%) وتقييم حالتها بعد ثلاثة أسابيع حيث لوحظ وجود إسقاط ناقص لديها وتم اللجوء للإفراغ الجراحي.
الاستنتاجات: يمثل استخدام عقار Misoprostol بشكل منفرد -وحسب نظام علاجي مثبت علمياً- إجراءً فعالاً في المعالجة الطبية لحالات الإسقّاط الناقص والموت المبكر للجنين.

ABSTRACT

Objective: This study aims to assess the efficacy of misoprostol alone in the management of incomplete miscarriage and early fetal demise.

Methods: Data of 94 women with miscarriage underwent medical evacuation of uterus were collected from the files of admission at Dubai hospital,

Department of Obstetrics and Gynecology, Dubai, UAE. Each woman received misoprostol (Cytotec, a synthetic prostaglandin analogue, Pharmacia) through vaginal route at certain dose and frequency following the department protocol. Women who failed to pass the products of conception after having the standard doses of misoprostol were offered a repeat dose or to be sent home for further follow up after three weeks.

*Nemat Abdul-Rahman Abdul-Jabbar Al-Beiruti, MD, Consultant Obstetrician and Gynecologist, Al Taie Centre, P.O.Box 120036, Dubai, UAE.
E-mail: dr_beiruti@yahoo.com.

*Ikhlas A. Muhsin, MD, Specialist Registrar, Department of Obstetrics and Gynecology, Dubai, UAE.

Success rate of this management was defined as complete uterine evacuation within 3 weeks, without the need for surgical evacuation.

Results: *Among the ninety four patients who were enrolled in the study, eighty five had complete miscarriage within 3 weeks of medical management, using misoprostol alone. This gave an overall success rate of (90.4%). Among the nine patients (9.6%), who had failure of this medical management, three (3.2%), chose to go for surgical treatment before finishing their regime, another three (3.2%) had excessive bleeding during the course of medical treatment which necessitated immediate surgical evacuation, two (2.1%) chose to go for surgical evacuation after finishing their regime and did not want to go home for further observation. The remaining one patient (1.1%) was followed up after 3 weeks and found to have incomplete miscarriage for which surgical evacuation was done.*

Conclusions: *Misoprostol alone following a protocol, derived from evidence based guidelines, can be effective in the medical evacuation of uterus in cases of early fetal demise and incomplete miscarriage.*

INTRODUCTION

Early fetal demise is used to denote missed miscarriage (presence of fetal pole more than 6 mm with no fetal heart activity) and delayed miscarriage and silent miscarriage (gestation sac diameter >20 mm with no fetal pole or yolk sac).¹

Incomplete miscarriage on the other hand refers to the presence of heterogeneous tissues with or without sac distorting the midline endometrial echo of any thickness.²

In recent years, ultrasound diagnosis and improved understanding of problems related to early pregnancy had led to the introduction of medical and expectant management of miscarriage in addition to the traditional surgical option.³ Randomized controlled trials have provided evidence based practice for such managements.^{1,3}

In the department of obstetrics and gynecology-Dubai hospital, we have adopted a protocol for

the management options of early fetal demise and incomplete miscarriage. The woman will select her management option, based on informed choice.⁴ In our department, medical management is used for those women who are not willing to wait for the result of expectant management and who do not full the selection criteria for surgical treatment which are (unwillingness of the patient for medical and expectant options, heavy bleeding, infection).⁵ Misoprostol, a synthetic prostaglandin analogue E1 inserted vaginally, has been shown to be effective in the management of miscarriages as it results in powerful contractions,⁶ by interacting with specific receptors on myometrial cells.

This interaction results in a cascade of events, including a change in calcium concentration, thereby initiating muscle contraction and expulsion of the uterine contents. Misoprostol is relatively metabolically resistant and thus has prolonged action.⁷

The use of misoprostol for the management of miscarriage is not new although it is not yet licensed, but it has been shown that vaginal misoprostol caused a significant increase in the passage of tissue mass when compared to placebo (83.3% in misoprostol versus 17.1% in placebo).⁸ Misoprostol has the advantage of being cheap and easily stored.⁹

Vaginal misoprostol is preferred over oral misoprostol as it was shown to be effective but with lower systemic side effects such as diarrhea.^{10,11}

Mifepristone a synthetic antiprogesterone, in combination with misoprostol was found to be effective in management of miscarriage. Success rates varied from 70-84% with median induction to miscarriage interval of 8 hours and overall satisfaction rate of 91%.^{12,13} However, mifepristone is only available in few countries and it is not available in our hospital. The addition of mifepristone will add to the drug costs.

It had been demonstrated that using vaginal misoprostol alone will give successful rates comparable with combination of mifepristone and misoprostol.¹⁴

Since progesterone levels are low in non-viable

Type of miscarriage		Ultrasound criteria
Early fetal demise (44 cases)	- Missed miscarriage	Fetal pole more than 6 mm with no fetal heart activity
	- Delayed or silent miscarriage	Gestational sac diameter more than 20 mm with no fetal pole or yolk sac
Incomplete miscarriage (50 cases)		Heterogeneous tissue with or without sac distorting the midline endometrial echo of any thickness

Table 1. Ultrasound criteria used for diagnosis.

pregnancies, so in contrast to medical termination of (viable) pregnancy, mifepristone can be avoided and misoprostol only used.¹⁵ Patients can have an option of medical treatment where mifepristone is not available.^{8,9} The results in our department using misoprostol as a sole agent for the management of incomplete miscarriage and early fetal demise was found to be satisfactory and worth trying.

METHODS

Forty four patients with early fetal demise and fifty patients with incomplete miscarriage (total of ninety four) between 5 and 13 weeks of gestation were enrolled in the study. The study was performed in Dubai hospital, department of obstetrics and gynecology during the period between January 2009 and September 2009. The assessment of gestational age is based on menstrual history and ultrasound measurements (gestational sac diameter, crown rump length), the criteria for the diagnosis of early fetal demise and incomplete miscarriage are shown in Table 1.

All women were counseled appropriately, and were offered a choice of expectant, medical or surgical options, only those who consented for initial medical treatment were included in the study. Women who consented for medical treatment were divided in to two groups, those who were less than 9 weeks pregnant and those who were 9 weeks pregnant and above. Those who were less than 9 weeks were given 800 micrograms of misoprostol vaginally and if miscarriage has not occurred 4 hours after administration of misoprostol, a

Gestational age by menstrual history and scan	Misoprostol regimen
Less than nine weeks	Initial dose of misoprostol 800 micrograms vaginally. Then 400 micrograms, 4 hours later if no miscarriage
Nine weeks and above	Four doses of misoprostol each 400 micrograms vaginally, at 3-hourly intervals.

Table 2. Protocol for medical management.³

further dose of 400 micrograms may be administered. Those who were 9 weeks pregnant or above can have four further doses of misoprostol 400 micrograms vaginally at 3-hourly intervals, Table 2.

The department protocol mentioned above applied for both early fetal demise and incomplete miscarriage.

For both groups, if miscarriage is not complete (as assessed by ultrasound findings), the woman is counseled extensively to repeat one more dose of 400 micrograms of vaginal misoprostol, or to go home (provided that there is no evidence of infection, heavy bleeding, and the woman is willing to wait), and to follow up only after 3 weeks to confirm complete evacuation. Each women will be put on antibiotics (doxycycline 100 mg bd and flagyl 400 mg bd for seven days) and prescribed analgesic (paracetamol and codeine (500/8) tds for seven days). She will be asked to report before the three weeks follow up visit if she has unusual pain, heavy bleeding or evidence of infection. Each woman must be counseled properly about what to expect before her three weeks follow up visit and informed to contact the gynecology Accident /Emergency unit (A/E), in case of concerns. Any product of conception should be sent for histopathology and if that is not possible, a serum beta HCG is to be done 3-4 weeks later.

RESULTS

Ninety four patients were enrolled in the study with 85 (90.4%) achieved complete miscarriage using misoprostol alone and according to the department protocol, Table 3.

Both missed miscarriage and silent and delayed miscarriage are treated the same within the category of early fetal demise as they represent different stages in the same process. Forty nine patients needed 1200 micrograms of misoprostol to accomplish miscarriage. Twenty two needed 800 micrograms and the remaining fourteen needed 1600 micrograms, Table 4. Sixty one patients achieved complete evacuation within 36 hours from the first misoprostol dose, another eighteen achieved complete miscarriage within 96 hours from first misoprostol dose as in spite of being discharged home they expressed earlier concerns and they were scanned in A/E and found to have complete evacuation. The remaining six patients came for their follow up visit 3 weeks later and found to have complete miscarriage, Table 5. There were no much differences in response to treatment found in our study between the incomplete miscarriage group and the fetal demise group. This might be attributed to the limited number of patients, however the responses of both groups were encouraging.

Outcome of treatment	Incomplete miscarriage (50 cases)	Early fetal demise (44 cases)
Successful	46/50 (92%)	39/44 (88.6%)
Failure of method	00/50 (0%)	01/44 (2.4%)
Failure due to woman's decision	03/50 (6%)	02/44 (4.5%)
Failure due to doctor's decision	01/50 (2%)	02/44 (4.5%)
Overall failure	04/50 (8%)	05/44 (11.4%)

Table 3. Outcome of treatment, overall success rate 90.4%.

No. of patients	Doses of misoprostol
22	800 micrograms
49	1200 micrograms
14	1600 micrograms

Table 4. Doses of misoprostol needed.

No. of patients	Interval in hours from first misoprostol dose to miscarriage
61	Within 36 hours
18	Within 96 hours
06	More than 96 hours

Table 5. Induction-miscarriage interval in hours from the first misoprostol dose.

DISCUSSION

There are varieties of different prostaglandin protocols for the management of incomplete miscarriage and early fetal demise, with different routes of administration, doses, intervals between doses, and different success rates.¹⁶ Many protocols advocate the use of preliminary mifepristone in the management,^{17,18} while the recent International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), recommendations and posters were published naming misoprostol as the sole treatment.¹⁹ This is based on the fact that, a pregnancy ends with incomplete miscarriage or early fetal demise has already low levels of progesterone which made the use of anti progesterone agents not mandatory.

We use the protocol mentioned above in Table 2 in the department of Obstetrics and Gynecology, Dubai hospitals as we found it effective, satisfactory, and well tolerated by most of the patients. The original version of that protocol used preliminary mifepristone in the management of miscarriage in the dose of 200 mg oral tablet, (36-72) hours before the admission for the vaginal misoprostol insertion.³ Since we do not have mifepristone in our department, we used vaginal misoprostol alone. Vaginal misoprostol was found to be more effective than oral misoprostol in clinical trials due to its greater bioavailability.^{20,21} The plasma concentration of misoprostol increases gradually after vaginal administration reaching maximum level after 70-80 minutes, before showing decline, with detectable levels still present after 4-6 hours.¹⁶ It has been shown that the variation in bioavailability after vaginal administration is wide.²² In clinical practice, remnants of tablets are sometimes seen many hours after vaginal administration. This may be due to the variation between women in the amount and PH of vaginal discharge. Variation in amount of bleeding during medical management may also effect the absorption of misoprostol through the vaginal mucosa. This may explain the wide ranges of dosage and dosage interval of vaginal misoprostol in different protocols and for different gestational weeks.¹⁹ The efficacy of the protocols was found to be greatest for those pregnancies of less than 10 weeks or with a sac diameter of less than 24 mm (92-94%).³

The policy of discharging patients home after they receive their full dose of misoprostol and before they miscarry in the hospital is justified, as most of them will miscarry at a later stage after discharge.²³ Any attempt to scan them before the follow up visit (3 weeks later) will result in more appointments (if products of conception are still seen in the earlier scans) and thus in more costs and surgical interventions.^{3,19} The studies that showed higher success rates of medical management (70-96%) are those associated with higher dose of misoprostol, vaginal administration of misoprostol and clinical follow up without early routine ultrasound assessment.¹⁷

The pain caused by uterine contractions can be eased with paracetamol (500 mg) and codeine (8 mg) (500/8). Non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs) are frequently avoided by some investigators in protocols for medical miscarriage, because of a concern over potential inhibition of prostaglandin action on uterine contractions, however it was found by some researchers that the use of NSAIDs does not interfere with the action of misoprostol to induce uterine contractions and pregnancy expulsion in women receiving misoprostol for early miscarriage.²⁴ In our department we did not use the NSAIDs as analgesics during the medical management of miscarriage as we still support the first opinion.

The prophylactic use of antibiotics in the management of miscarriage is still controversial as many studies found the risk of infection to be low in all types of miscarriage management.²⁵ However as our patients are not screened for genital tract infection we prefer to use prophylactic antibiotics for both surgical and medical evacuation in order to keep infection rates low.^{26,27}

Products of conception should be histopathologically examined or a beta HCG is done 3-4 weeks later to exclude trophoblastic diseases.³

CONCLUSIONS

Determining the optimal protocol for the use of misoprostol as a single agent abortifacient has been an active area of investigation. Researchers throughout

the world have explored vaginal and oral regimens, a variety of doses, and different dosing schedules. Overall, their studies have shown that misoprostol alone can be effectively used in different clinical environments at a variety of gestational ages to enhance medical miscarriage.²⁸⁻³¹ The sample-sizes reported in many of these studies have been relatively small and thus the conclusions should be interpreted with caution. In our department, we had the opportunity to investigate this area and the results were promising.

REFERENCES

1. Royal college of obstetricians and gynaecologists. *The management of early pregnancy loss. Green-top guideline No.25*. London: RCOG; 2006[www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/management-early-pregnancy-loss-green-top-25].
2. Sagili H, Divers M. *Modern management of miscarriage (Review)*. *Obstet Gynaecol* 2007;9:102-8.
3. Farquharson R, Dawood F. *Early pregnancy loss including ectopic pregnancy and recurrent miscarriage*. In: Mahmood T, Templeton A, Dhillon C, (eds). *Models of care in women's health*. 1st ed. London: RCOG Press; 2009. p. 6-23.
4. Wieringa-De waard M, Hartman EE, Ankum WM, et al. *Expectant management versus surgical evacuation in first trimester miscarriage health-related quality of life in randomized and non randomized patients*. *Hum Reprod* 2002;17:1638-42.
5. Ballagh SA, Harris HA, Demasio K. *Is curettage needed for an uncomplicated incomplete abortion?* *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(5):1279-82.
6. Blanchard K, Winikoff B, Ellertson C. *Misoprostol used alone for termination of early pregnancy. A review of the evidence*. *Contraception* 1999;59:209-17.
7. Baird DT. *Mode of action of medical methods of abortion*. *J Am Med Womens Assoc* 2000;55(3 suppl):121-6.
8. Herabutya Y, O-Prasertsawat P. *Misoprostol in the management of missed abortion*. *Int J Gynecol* 1997;56:263-6.
9. Pandian Z, Ashok P, Templeton A. *The treatment of incomplete miscarriage with misoprostol*. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:213-4.
10. Nguyen TN, Blum J, Durocher J, et al. *A randomized controlled study comparing 600 versus 1200 microgram*

- oral misoprostol for medical management of incomplete abortion. *Contraception* 2005;72:438-42.
11. Pang MW, Lee TS, Chu TK. Incomplete miscarriage: a randomized controlled trial comparing oral with vaginal misoprostol for medical evacuation. *Hum Reprod* 2001; 16:2283-7.
12. Coughlin LB, Roberts D, Haddad NG, et al. Medical management of first trimester miscarriage (blighted ovum & missed abortion): is it effective?. *J Obstet Gynecol* 2004;24:69-71.
13. Wagaarachchi PT, Ashok PW, Smith NC, et al. Medical management of early fetal demise using sublingual misoprostol. *BJOG* 2002;109:462-5.
14. Suk Wai Ngai, Yik Ming Chan, Oi Shan Tang, et al. Vaginal misoprostol as medical treatment for first trimester spontaneous miscarriage. *Hum Reprod* 2001;16(7):1493-6.
15. Ngoc NT, Blurn J, Westheimer E, et al. Medical treatment of missed abortion using misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;87:138-42.
16. OS Tang, Gemzell-Danielsson K, HO PC. Misoprostol: Pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;99 Suppl 2:S160-S7.
17. Hinshaw HKS. Medical management of miscarriage. In: Grudzinskas JG, O'Brien PMS, (eds). *Problems in early pregnancy: advances in early pregnancy*. London: RCOG Press; 1997. p. 296-308.
18. Schreiber CA, Creinin MD, Reeves MF, et al. Mifepristone and misoprostol for the treatment of early pregnancy failure. A pilot clinical trial. *Contraception* 2006;74(6):458-62.
19. Weeks A, Faundes A. Misoprostol in obstetrics and gynecology. *Int J Gynecol Obstet* 2007;99:s156-9.
20. El-Refaey H, Rajasekar D, Abdalla M. Induction of abortion with mifepristone (RU 486) and oral or vaginal misoprostol. *N Eng J Med* 1995;332:983-7.
21. HO PC, Ngai SW, Liu KL, et al. Vaginal misoprostol compared with oral misoprostol in termination of second trimester pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997;90:735-8.
22. Zeiman M, Fong SK, Benowitz NL, et al. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol* 1997;90:88-92.
23. Blum J, Winikoff B, Gemzell K, et al. Treatment of incomplete abortion and miscarriage with misoprostol. *Int J Gynecol Obstet* 2007;99:s186-s9.
24. Creinin MD, Shulman T. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the action of misoprostol in a regimen for early abortion. *Contraception* 1997;56(3):165-8.
25. Trinder J, Brocklehurst P, Porter R, et al. Management of miscarriage: expectant, medical, or surgical? Results of randomized controlled trial (miscarriage treatment (MIST) trial). *BMJ* 2006;332:1235-8.
26. Weeks AD, Alia G, Blum J, et al. A randomized trial of misoprostol versus manual vacuum aspiration for incomplete abortion. *Obstet Gynecol* 2005;106:540-7.
27. British association of sexual health & HIV. 2006, UK national guidelines for the management of genital tract infection with chlamydia trachomatis [www.bashh.org/documents/61/61.pdf]. P9 of 24.
28. Bebbington M, Kent N, Lim K, et al. A randomized controlled trial comparing two protocols for the use of misoprostol in mid-trimester pregnancy termination. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187(4):853-7.
29. Carbonell J, Rodrigues J, Aragón S, et al. Vaginal misoprostol 1000 µg for early abortion. *Contraception* 2001;63:131-6.
30. Jain JK, Dutton C, Harwood B, et al. A prospective randomized, double-blinded, placebo-controlled trial comparing mifepristone and vaginal misoprostol to vaginal misoprostol alone for elective termination of early pregnancy. *Hum Reprod* 2002;17(6):1477-82.
31. Tang O, Miao B, Lee S, et al. Pilot study on the use of repeated doses of sublingual misoprostol in termination of pregnancy up to 12 weeks gestation: Efficacy and acceptability. *Hum Reprod* 2002;17(3):654-8.

ALTERATIONS OF BIOCHEMICAL LIVER FUNCTION TESTS IN OBESITY

التغيرات الكيميائية الحيوية لاختبارات وظائف الكبد في حالات السمنة

Janan M.J.Ali, MSc; Ala'a Hussam Ali, MB.ChB,Msc

د. جنان محمد جميل علي. د. علاء حسام علي

ملخص البحث

هدف البحث: تقييم تأثيرات السمنة على اختبارات وظائف الكبد ومشعرات شحوم الدم.

طرق البحث: شملت هذه الدراسة 110 من الأصحاء ظاهرياً (70 من حالات البدانة و 40 من الحالات طبيعية الوزن) وذلك في مدينة الموصل في شمال العراق، تراوحت أعمارهم بين 20-50 سنة. تم إجراء اختبارات وظائف الكبد المتضمنة مستوى خميرة ناقلة أمين الألانين ALT، ناقلة أمين الأسبارتات AST، الفوسفاتاز القلوية ALP، وناقل الغاما غلوتاميل GGT، مع إجراء مقاييس لمستويات البيليروبين الكلي، المباشر وغير المباشر في المصل، قياس مستوى البروتين الكلي، الألبومين والغلوبيولين والنسبة بينهما. من جهة أخرى تم قياس مستويات شحوم المصل الصيامية والتي تضمنت مستوى الكولسترول الكلي TC، الشحوم الثلاثية TG، كولسترول البروتين الشحمي عالي الكثافة HDL، كولسترول البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL، ومشعر تصلب الأوعية.

النتائج: أظهرت مقارنة النتائج الملاحظة لدى حالات السمنة مع الحالات طبيعية الوزن وجود زيادة هامة إحصائياً في فعالية خمائر الكبد المصلية (ALT، AST، ALP، GGT) في حالات السمنة ($p < 0.001$)، مع تناقص هام في مستوى الألبومين والنسبة بين الألبومين والغلوبيولين لدى حالات السمنة ($p < 0.05$)، دون وجود فارق هام في مستوى البروتين الكلي، الغلوبيولين، البيليروبين (الكلي والمباشر وغير المباشر) بين حالات السمنة وحالات الشاهد. أظهرت مشعرات شحوم المصل (TC، TG، LDL، ومشعر تصلب الأوعية) زيادة هامة إحصائياً في حالات السمنة ($p < 0.001$)، بينما لوحظ انخفاض مستوى HDL في هذه الحالات.

الاستنتاجات: تمثل السمنة عامل خطورة أساسي في زيادة فعالية خمائر الكبد في المصل ووجود تشحم الكبد، كما أنها سبب أساسي في زيادة مشعرات الشحوم في الدم وزيادة الكولسترول الكلي، الشحوم الثلاثية، كولسترول البروتين الشحمي منخفض الكثافة ومشعر تصلب الأوعية وتناقص مستوى كولسترول البروتين الشحمي عالي الكثافة HDL. تقترح العلاقة الهامة الكائنة بين خمائر الكبد (ALT، AST، GGT) ومشعرات شحوم المصل (TG، TC، HDL) وجود ارتباط هام بين أدية الخلايا الكبدية ومستويات شحوم المصل. يعتبر إجراء الاختبارات الدورية لوظائف الكبد ومشعرات شحوم المصل من الأمور شديدة الأهمية في التشخيص الباكر والوقاية من الاختلالات القلبية الوعائية والكبدية المرتبطة بالسمنة.

ABSTRACT

Objective: To assess the effects of obesity on liver function tests, and assess its effects on the fasting lipid profile.

Methods: This study included 110 (70 obese, 40 normal weight) apparently healthy subjects in

Mosul City, Northern of Iraq, aged 20-50 years. The biochemical parameters measured were liver function tests that included measurement of liver enzymes activity aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyl transferase (GGT), measurement of serum total, direct and indirect bilirubin, measurement

*Janan M.J.Ali, MSc, Assistant Professor, Department of Biochemistry, College of Medicine, university of Mosul, Iraq. E-mail: jananmj@yahoo.com

*Ala'a Hussam Ali, MB.ChB, Msc, MD, Department of Biochemistry, College of Medicine, university of Mosul, Iraq.

of serum total protein, albumin, globulin and A/G ratio. In addition to measurement of fasting serum lipid profile that included total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), (Non-HDL-C), low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), atherogenic index.

Results: The comparison of obese subjects with normal weight subjects revealed a highly significant increase in serum liver enzymes activity (AST, ALT, ALP, GGT) among obese subjects with $p < 0.001$, and significant decrease in albumin and A/G ratio among obese subjects with $p < 0.05$, while no significant difference observed in total protein, globulin, bilirubin (total, direct and indirect) between cases and controls. Lipid parameters including (TC, TG, Non-HDL-C, LDL-C and atherogenic index) have also shown highly significant increase in obese subjects with $p < 0.001$, while HDL-C was reduced.

Conclusions: Obesity is a major factor that contributes to the raised serum liver enzymes activity and the presence of fatty liver. Obesity is a major cause of increasing lipid profile levels represented by increasing total cholesterol, triglycerides, Non-HDL-C, LDL-C, and atherogenic index, and reducing HDL-C level. The significant relationship between (AST, ALT, GGT with TC, TG, HDL-C) suggests the important relationship between hepatocellular damage and serum lipid profile levels. Periodic checking of liver function tests and fasting lipid profile is very important in the early diagnosis and the prevention of obesity associated-liver and cardiovascular complications.

INTRODUCTION

Obesity is defined as an excessive high proportion of body fat, resulting from an energy surplus over time that is stored in the body as fat. More simply stated, obesity is "too many calories in, not enough calories out".¹ According to percent body fat, obesity in men defined as percent body fat $>25\%$ and for women $>33\%$.² However, obesity is often defined as excess body weight rather than excess fat.³ The World Health Organization (WHO) has formulated an index for defining obesity known as the body mass index (BMI).⁴ The BMI has become the most commonly accepted measurement for obesity, a BMI exceeding 25 is considered overweight,

while obesity is defined as a BMI of 30 or more.⁵

Obesity is epidemic worldwide. The WHO estimates that worldwide, more than one billion individuals are overweight (BMI >25 kg/m²) and 315 million are obese (BMI ≥ 30 kg/m²).⁶ In the U.S. in 2003-2004, the prevalence of overweight in adults was found to be 66.3% and of which 32.2% were found to be obese.⁷ In regarding to Arab countries such as Bahrain, Kuwait and Jordan, the prevalence of obesity is as high as 35%, 42% and 49.7% respectively.⁸ Obesity also has increased in Southeast Asia, Japan and China; it is now more prevalent than under nutrition in Malaysia.⁹ The pathogenesis of liver disease associated with obesity has remained poorly understood.¹⁰ Obesity is associated with constellation of liver abnormalities, manifested by increased liver biochemistry values, and alteration in liver histology, although these abnormalities have been reported as individual entities associated with obesity, they more likely represent a spectrum of liver disease, now known as non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).⁷

The aims of the present study are to assessing the effects of obesity on liver enzymes activities including (AST, ALT, ALP, and GGT); total, direct, and indirect bilirubin; proteins including (total protein, albumin, globulin, and A/G ratio); lipid profile and the relationship between AST, ALT, and GGT with total cholesterol, TG, and HDL-C.

METHODS

This study represents a case-control study, it presents a data of 110 apparently healthy subjects in Mosul City Northern of Iraq, they were 67 females and 43 males, aged 20-50 years. The study was conducted over a period of 6 months started from 1st November (2007) until 1st May (2008). The subjects included were divided into two groups according to WHO classification:¹⁰

Cases group: 70 apparently healthy obese subjects included 45 females and 25 males, aged 20-50 years with a mean \pm standard deviation (SD) of (35.5 \pm 7.2) of years. Their BMI ranged from 30.7-41.7 with a mean \pm standard deviation (SD) of (35.48 \pm 2.3).

Control group: 40 apparently healthy normal weight subjects included 22 females and 18 males, aged 20-50 years with a mean±standard deviation (SD) of (32.9 ±7.9) years. Their BMI ranged from 19-24.8 with a mean±standard deviation (SD) of (22.5±1.4), they were selected from the relatives that accompanied the attendants to outpatient clinic in Ibn Seena teaching hospital, researcher's relatives, and medical students.

All subjects in this study were medically examined with special attention to the signs of liver diseases, and the information were obtained regarding their age, gender, occupation, and smoking. Weight and height of all subjects were measured; the weight was measured without shoes and in light clothing as possible using normal weight scale, height was measured to the nearest centimetre in a standing position without shoes using measuring tape while subject's head erected and shoulders were in normal position; the data obtained was used to calculate the BMI using the formula as weight(kg)/height (m).

Subjects having the following categories were excluded from the study: diabetes mellitus, history of liver diseases, smoking, alcohol intake, history of hypertension, cardiovascular diseases, family history of hyperlipidemia, drugs intake which may affect the results of liver function tests or lipid profile, e.g. oral contraceptives in female, corticosteroids, lipid lowering agents, antihypertensive drugs (e.g. β -blockers), weight reduction drugs.

Fasting blood samples drawn from all subjects to determine of a number of tests. These included measurement of serum liver enzymes activity (AST, ALT, ALP, and GGT), the second was used for the measurement of serum total and direct bilirubin, serum total protein and albumin concentrations, and the third part was used for the measurement of total cholesterol, TG, HDL-C concentrations. These values were determined using kits obtained from bioMerieux, France.¹¹⁻¹⁸ The absorbance change were followed using spectrophotometer, APEL PD-303 digital (Japan).

Data were analyzed using the Statistical Packages for Social Sciences (SPSS version 10). Unpaired z-test was

used to assess the significance of difference between mean values. Linear regression analysis was performed to find the relationship between the dependent and independent variable and Duncan's test was used to identify group (s) responsible for statistical difference in comparison, following ANOVA. All value are quoted as the mean±SD. Differences between observation were considered significant at $p<0.05$.¹⁹

Ethical consideration: This study was approved by the Scientific Committee in the Department of Biochemistry, College of Medicine, University of Mosul.

RESULTS

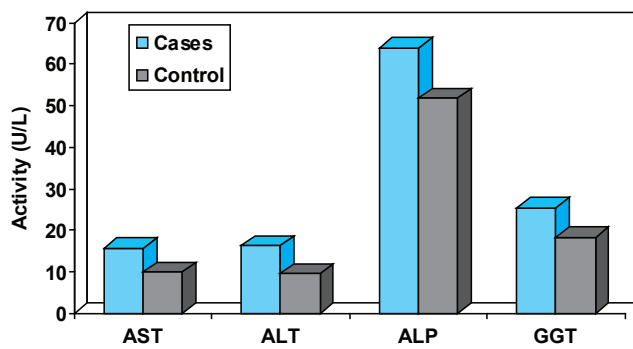
The results of data analyzed have been arranged according to the grouping of the subjects encountered in this study. The subjects have been classified into two groups:

Cases group: Consists of seventy (70) apparently healthy obese subjects (45 females and 25 males), age ranged from 20-50 years with mean±SD of 35 ± 7.2 years, and their BMI ranged from 30.7- 41.7 with a mean±SD of 35.48 ± 2.3 ,

Control group: Consists of forty (40) apparently healthy normal weight subjects (22 females and 18 males), age ranged from 20-50 years with mean±SD of 32 ± 7.9 years, and their BMI ranged from 19-24.8 with a mean±SD of 22.5 ± 1.4 , (Table 1).

Characteristics		Cases		Control	
		No.	%	No.	%
Age (year)	20-30	23	32.9	17	42.5
	31-40	25	35.7	17	42.5
	41-50	22	31.4	6	15.0
	Mean±SD	35.5±7.2		32.9±7.9	
	Range	20-50		20-50	
Gender	Male	25	35.7	18	45.0
	Female	45	64.3	22	55.0
BMI (kg/m ²)	Mean±SD	35.48±2.3		22.5±1.4	
	Range	30.7-41.7		19.0-24.8	

Table 1. Demographic characteristics of the studied groups.



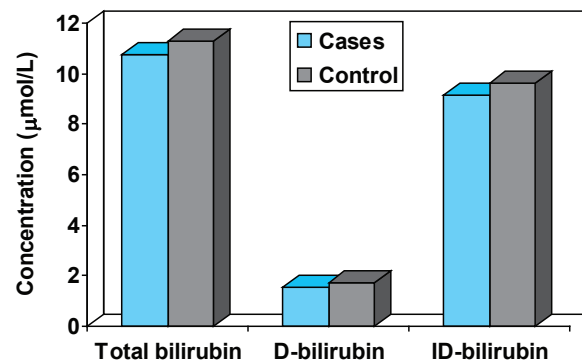
***Highly significant difference between cases and controls at $p < 0.001$

Figure 1. Comparison of measured liver enzymes activities between cases and controls.

Effects of obesity on serum liver enzymes activities: Table 2 and Figure 1 show a comparison of serum liver enzymes activities between cases and controls. There was a highly significant increase in the activity of serum liver enzymes in cases at ($p < 0.001$).

Effects of obesity on serum total bilirubin, direct and indirect bilirubin: Table 3 and Figure 2 show a comparison of total bilirubin, direct bilirubin, and indirect bilirubin between cases and controls. There was non-significant difference between both groups ($p > 0.05$).

Effects of obesity on serum total protein, albumin,



No significant difference between both groups

Figure 2. Comparison of serum total bilirubin, direct and indirect bilirubin concentration between cases and controls.

lobulin and A/G ratio: Table 4 and Figure 3 show a comparison of serum total protein, albumin, globulin and A/G ratio between cases and controls. There were non-significant differences in serum total protein and globulin between both groups ($p > 0.05$). Whilst, there was a significant difference in serum albumin and A/G ratio between both groups ($p < 0.05$).

Effects of obesity on serum lipid parameters: Table 5 and Figure 4, show there was a highly significant increase in the levels of serum TC, TG, Non-HDL-C, LDL-C, and atherogenic index in cases at ($p < 0.001$), while HDL-C was reduced.

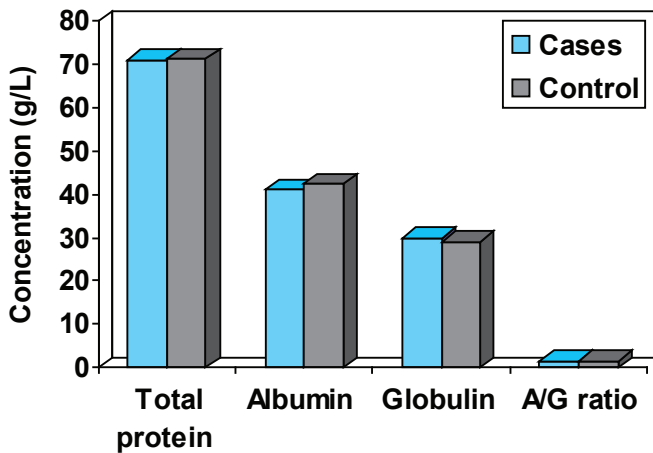
Parameters	Cases (n=70)			Control (n=40)			p-value
	Mean	SD	Range	Mean	SD	Range	
AST (U/L)	15.83	2.73	9.6-21.2	9.95	3.02	3.0-17.0	<0.001
ALT (U/L)	16.27	2.86	8.5-21.4	9.57	3.10	4.0-17.0	<0.001
ALP (U/L)	63.91	10.59	42.5-81.9	51.76	8.77	35.6-72.5	<0.001
GGT (U/L)	25.38	4.95	11.4-35.7	18.48	4.71	8.4-29.2	<0.001

Table 2. Comparison of measured liver enzymes activities between cases and controls.

Parameters	Cases (n=70)			Control (n=40)			p-value
	Mean	SD	Range	Mean	SD	Range	
Total bilirubin (mmol/L)	10.73	2.09	4.1-14.6	11.27	1.97	6.6-14.0	0.186 (NS)
Direct-bilirubin (mmol/L)	1.57	0.58	0.4-2.5	1.74	0.68	0.4-3.1	0.173 (NS)
Indirect-bilirubin (mmol/L)	9.16	2.14	2.8-13.6	9.62	2.04	4.9-13.0	0.278 (NS)

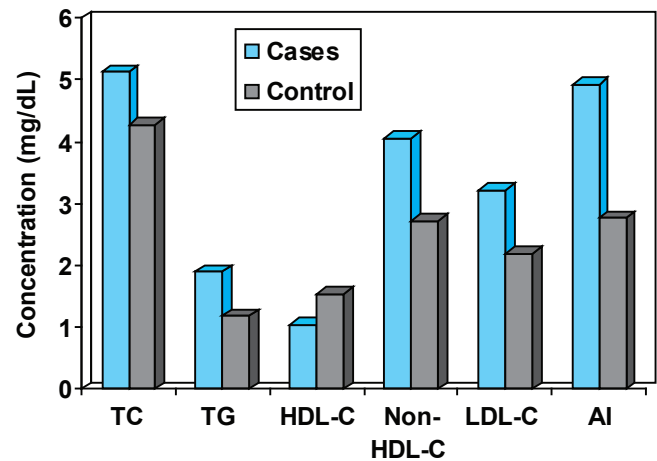
NS = Not significant

Table 3. Comparison of serum total bilirubin, direct and indirect bilirubin concentration between cases and controls.



Significant difference between both groups for albumin, and A/G ratio ($p \leq 0.05$).

Figure 3. Comparison of serum total protein, albumin, globulin and A/G ratio between cases and controls.



*** Highly significant difference between both groups at $p < 0.001$

Figure 4. Comparison of lipid parameters between cases and controls.

Correlation between serum liver enzymes activities (AST, ALT, and GGT) with (TC, TG, and HDL-C): By using Pearson correlation test, as in Table 6 and Figures (5, 6, 7), AST was positively associated with TC ($r=0.458$, $p<0.001$), TG ($r=0.527$, $p<0.001$) and negatively associated with HDL-C ($r=-0.558$, $p<0.001$). In Table 6 and Figures (8, 9, 10), ALT was positively

associated with TC ($r=0.432$, $p<0.001$), TG ($r=0.534$, $p<0.001$) and negatively associated with HDL-C ($r=-0.614$, $p<0.001$).

For GGT, as shown in Table 7 and Figures (11, 12, 13), it was positively associated with TC ($r=0.228$, $p<0.05$), TG ($r=0.360$, $p<0.001$), and negatively associated with HDL-C ($r=-0.426$, $p<0.001$).

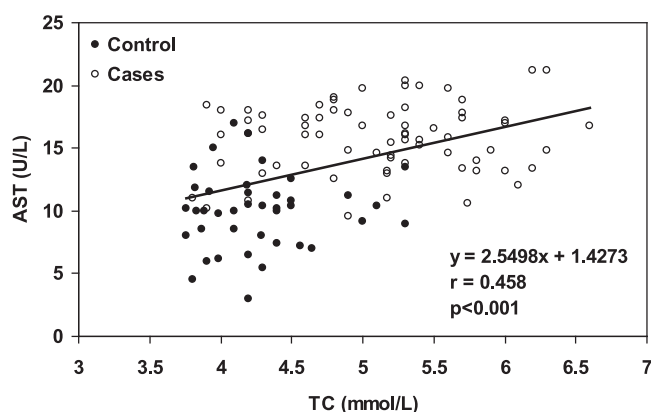
Parameters	Cases (n=70)			Control (n=40)			p-value
	Mean	SD	Range	Mean	SD	Range	
Total protein (g/L)	71.09	4.37	64.1-80.0	71.41	4.66	62.0-84.0	0.722(NS)
Albumin (g/L)	41.21	2.79	35.7-48.5	42.51	3.21	35.1-48.5	0.026
Globulin (g/L)	29.90	2.97	23.4-36.1	29.10	5.29	20.0-43.1	0.311(NS)
A/G ratio	1.39	0.15	1.2-1.8	1.49	0.31	0.9-2.2	0.026

NS = Not significant

Table 4. Comparison of serum total protein, albumin, globulin and A/G ratio between cases and controls.

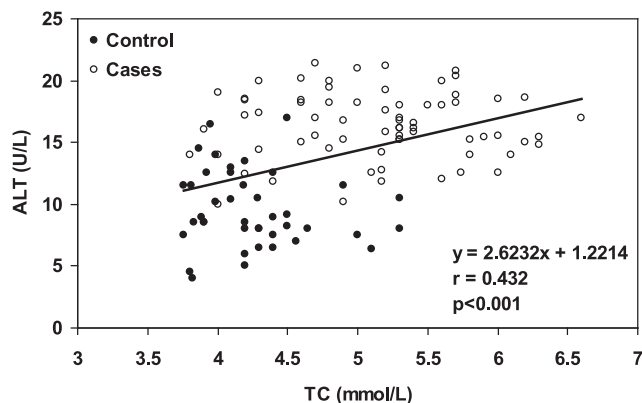
Parameters	Cases (n=70)			Control (n=40)			p-value
	Mean	SD	Range	Mean	SD	Range	
TC (mmol/L)	5.12	0.68	3.8-6.6	4.27	0.41	3.8-5.3	<0.001
TG (mmol/L)	1.9	0.36	0.9-2.8	1.18	0.27	0.7-1.7	<0.001
HDL-C (mmol/L)	1.05	0.16	0.9-1.6	1.55	0.18	1.0-1.9	<0.001
Non-HDL-C (mmol/L)	4.06	0.70	2.5-5.6	2.72	0.46	2.2-4.3	<0.001
LDL-C (mmol/L)	3.21	0.66	1.8-4.7	2.19	0.42	1.7-3.5	<0.001
Atherogenic index	4.93	0.91	2.9-7.0	2.77	0.53	2.2-5.2	<0.001

Table 5. Comparison of lipid parameters between cases and controls.



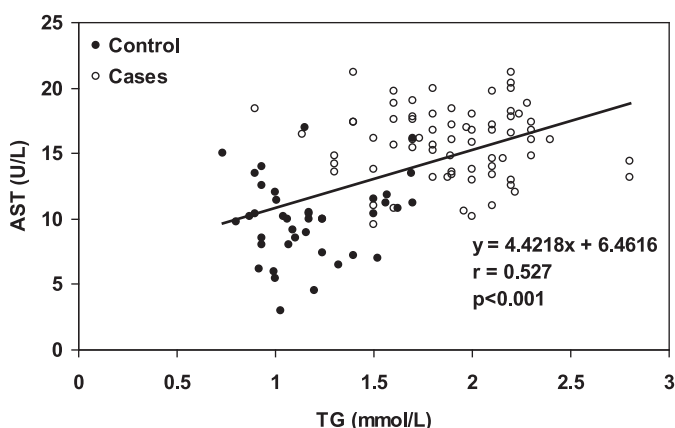
Significant positive correlation between AST and TC at $p < 0.001$

Figure 5. Relationship between AST and TC in the studied groups.



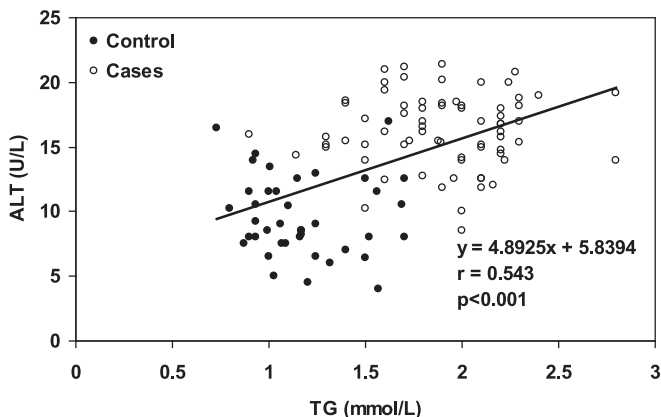
Significant positive correlation between ALT and TC at $p \leq 0.001$

Figure 8. Relationship between ALT and TC in the studied groups.



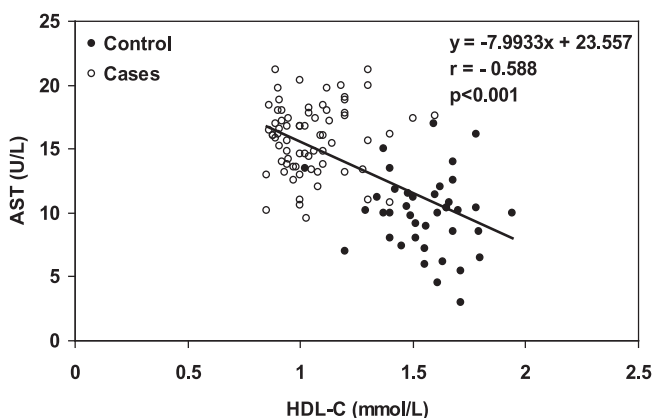
Significant positive correlation between AST and TG at $p \leq 0.001$

Figure 6. Relationship between AST and TG in the studied groups.



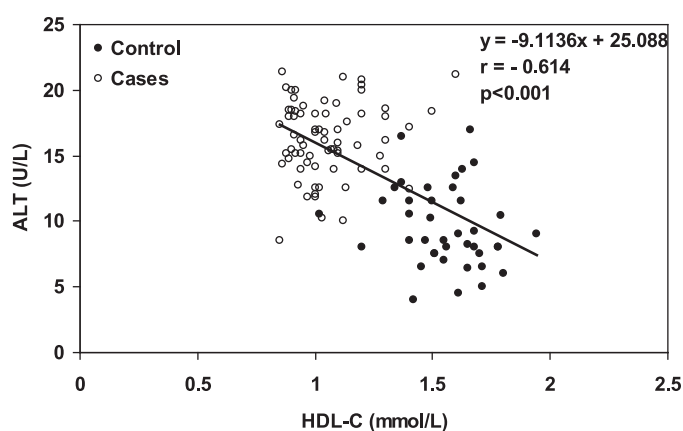
Significant positive correlation between ALT and TG at $p \leq 0.001$

Figure 9. Relationship between ALT and TG in the studied groups.



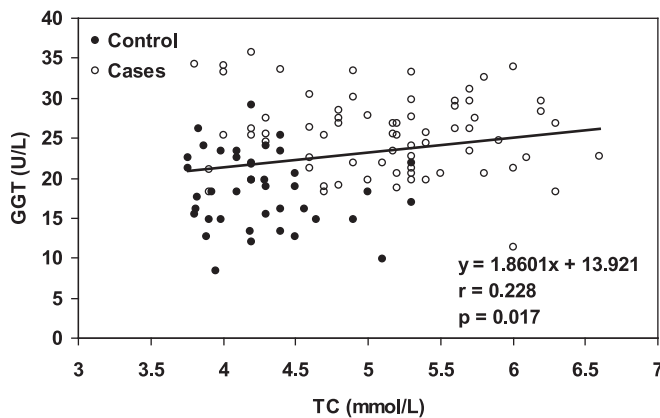
Significant negative correlation between AST and HDL-C at $p \leq 0.001$

Figure 7. Relationship between AST and HDL-C in the studied groups.



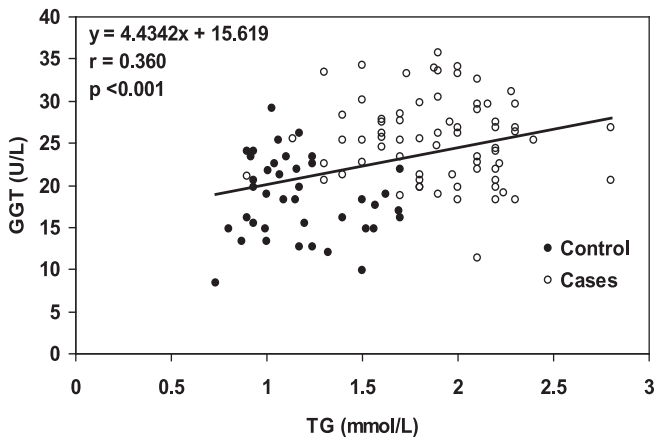
Significant negative correlation between ALT and HDL-C at $p < 0.001$

Figure 10. Relationship between ALT and HDL-C in the studied groups.



Significant positive correlation between GGT and TC at $p \leq 0.05$

Figure 11. Relationship between GGT and TC in the studied groups.

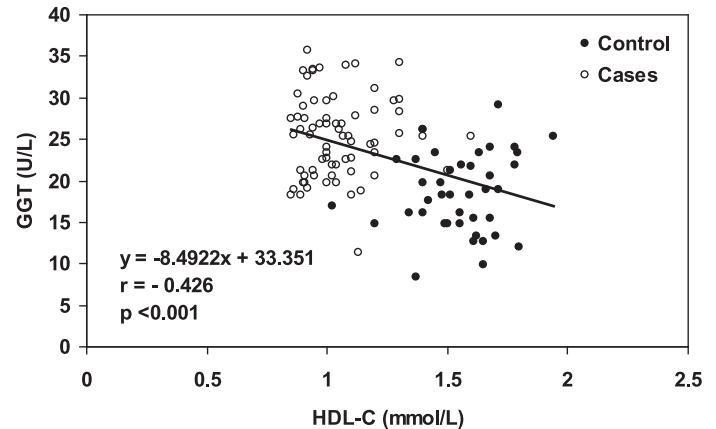


Significant positive correlation between GGT and TG at $p \leq 0.001$

Figure 12. Relationship between GGT and TG in the studied groups.

DISCUSSION

Serum aminotransferases (AST, ALT) levels are sensitive indicators of liver-cell injury and are helpful in recognizing hepatocellular diseases.²⁰ The statistical analysis of aminotransferases in this study showed a highly significant increase in the activity of both AST and ALT at ($p < 0.001$) among cases as compared with controls. These results were in consistency with other studies conducted by Himmerich *et al.*, and Khedmat *et al.*^{21,22} The elevated serum aminotransferases activities may represent nonalcoholic fatty liver disease.²³ However, despite the significant increase in serum aminotransferases activities in cases compared to controls, the levels were still within normal ranges while



Significant negative correlation between GGT and HDL-C at $p < 0.001$.

Figure 13. Relationship between GGT and HDL-C in the studied groups.

Parameters		AST	ALT	GGT
TC	r	0.458	0.432	0.228
	p-value	<0.001	<0.001	0.017
TG	r	0.527	0.534	0.360
	p-value	<0.001	<0.001	<0.001
HDL-C	r	-0.588	-0.614	-0.426
	p-value	<0.001	<0.001	<0.001

r=correlation coefficient

Table 6. Correlation between aminotransferases and GGT activities with TC, TG, and HDL-C.

the magnitude of pathological serum aminotranferases alteration can be classified according to Giannini *et al.*²⁴ as mild when the activity is less than 5 times the upper reference limit, the moderate is 5-10 times the upper reference limit and marked when more than 10 times the upper reference limits. Nannipieri *et al.*²⁵ observed that serum aminotransferases activities close to upper limit of the normal range, but still within normal range (in the absence of hepatitis virus infection or heavy alcohol consumption) have been related to NAFLD or nonalcoholic steatohepatitis, and these conditions have been associated with obesity, insulin resistance, and dyslipidemia. Furthermore, another study has shown that ALT activity even within normal ranges correlated with increasing hepatic fat accumulation.²⁶ In addition,

slightly increased serum ALT activity might reflect subclinical or (ultrasonography-undetectable) early fatty changes in the liver (hepatic steatosis), which predate the overtly detectable NAFLD (i.e. ALT might be preclinical marker of NAFLD).²⁷

On the other hand, the present study revealed a highly significant increase in serum ALP activity in cases compared with controls. These results were in agreement with other studies conducted by Hanley *et al* and Qureshi *et al*.^{28,29} And this seems to be similar to another study conducted in Mexico City by Nannipieri *et al*.²⁵ where they found that serum ALP was independently associated with obesity. In the same manner, a study conducted by Ali *et al*³⁰ on 100 black Africans, demonstrated that total and liver but not bone and intestinal ALP levels were higher in obese than in lean subjects, also suggested that overall (but not abdominal fat) mass influences serum ALP activity and this might results from release of ALP from adipose tissue, and suggests that ALP isoform in adipose tissue may be the liver form.

Also this study revealed a highly significant ($p < 0.001$) increase in serum GGT activity in the obese individuals compared with controls. These findings were in accordance with other recent studies by several groups of investigators which have also emphasized obesity as a major factor which can increase serum GGT activity (Pukka *et al*, André *et al*, and Khedmat *et al*).^{22,31,32} Moreover, elevated GGT activity in obesity might be a reflection of the chronic inflammation associated with low levels of anti-inflammatory. It was obvious that the results of the measured serum liver enzymes activities in the present study were significantly higher in obese subjects than their control counterparts. This might suggest that obesity may be a major factor known to contribute in raising the levels of serum liver enzymes activities. These results were in consistency with reports stated by Lee *et al*,³³ where they conclude that obesity rather than alcohol consumption was the main cause of raised values of serum liver enzymes activities and presence of fatty liver. Thus, the present results of increased serum activities of liver enzymes could be an indicator of hepatocellular injury.²⁶

To study effect of obesity on total, direct, and indirect

bilirubin. The present study revealed a non-significant difference between cases and controls. These results were in agreement with Kral *et al* and Zucker *et al*^{34,35} where they did not demonstrated a meaningful association between serum bilirubin and obesity. The present study revealed a non-significant difference in the serum total protein between cases and controls. This was in agreement with Ali *et al*,³⁰ also, a non-significant difference in serum globulin concentration was observed between both groups. Concerning A/G ratio, the current study was showed a significant decrease in A/G ratio ($p < 0.05$) in obese subjects compared with controls. Regarding albumin, which is quantitatively the most important protein in the plasma synthesized by the liver and is a useful indicator of hepatic function.³⁶ The present study revealed a significant decrease in the mean value of albumin at ($p < 0.05$) in obese subjects compared with controls. This finding was in agreement with Bulló *et al*; and Visser *et al*.^{37,38} where they demonstrated that obesity has inverse relationship with serum albumin concentrations. The significant decrease in albumin concentration could be due to acute phase response in obesity and albumin is a negative acute phase protein that decreases with ongoing inflammation, and many of report associations with albumin may reflect this.

The statistical analysis of TC revealed a highly significant elevation at $p < 0.001$ among obese subjects compared with controls. This is in agreement with study conducted by Joo *et al*.³⁹ in Korea, where they found a higher concentration of TC in obesity and mimic other study conducted in Jordan by Ajlouni *et al*.⁴⁰ where they revealed a high total cholesterol as well as high LDL-C and low HDL-C in obese individuals. On the same line, other study conducted in Tehran by Azizi *et al*.⁴¹ demonstrated a higher TC levels in obese subjects compared with non-obese. This elevated cholesterol levels in obesity may be due to increasing in cholesterol synthesis.⁴² The present study demonstrated a highly significant ($p < 0.001$) elevation of TG levels in obese subjects as compared to the controls. This result seems to be consistent with that stated by Krauss *et al*, and Cali *et al*.^{43,44} And this seems to mimic that of Perea-Martinez *et al*.⁴⁵ which demonstrated high serum triglycerides among obese Mexican subjects that included in the study. On the same line, other study conducted in Iran

by Horri and Vakili,⁴⁶ showed a high TG as well as TC, LDL-C and low HDL-C among obese individuals. The mean TG level in the present study among obese group can be classified according to NCEP (2001) as mild or borderline high TG level, and in most persons, borderline high TG level derived from acquired factors such as obesity. This hypertriglyceridemia in obesity may be due to excess FFA in the liver, which are esterified and converted to TG with packaging into triglyceride-rich VLDL. High rates of hepatic VLDL production result in progressive accumulation of these particles in the circulation with ensuring hypertriglyceridemia.⁴⁷ Regarding Non-HDL-C, it provides a measure of all apolipoprotein B-containing lipoproteins, including VLDL, IDL, and LDL (including small, dense LDL), all of which have the potential to deliver cholesterol into the arterial wall. This measure reflects atherogenic risk not captured by LDL-C measurement alone, particularly in the context of elevated triglycerides "a setting in which there is increased concentrations of VLDL and atherogenic VLDL remnants".⁴⁷ Thus, Non-HDL-C should be monitored as a secondary target when the primary treatment goal for LDL-C has been achieved.⁴⁸ However, recent reports, emphasizes that there has to be a strong evidence of superiority for Non-HDL-C to be regarded as the primary target of lipid therapy.⁴⁹ The present result showed a highly significant elevation in Non-HDL-C levels in cases as compared with controls ($p<0.001$). This finding seems to be mimic that of Akbartabartoori *et al* and Katani *et al*^{50,51} where they demonstrated a strong association between Non-HDL-C levels and obesity. Concerning LDL-C, its levels were recommended as the primary target of lipid-lowering therapy for prevention of cardiovascular disease, LDL-C levels incompletely measure atherogenic lipoproteins because VLDL remnants also are likely to contribute to coronary heart diseases.⁵² Among LDL subfractions, small LDL particles possess a lower binding affinity for cellular LDL receptor and were more easily oxidized in vitro, so it suggests that small LDL particles are atherogenic because their lower affinity for LDL receptor reflects a longer plasma residence time for them to be oxidized and taken up by macrophages in extravascular spaces.⁵³ This study revealed also a higher significant elevation in LDL-C levels in cases compared with controls ($p<0.001$). This result was in

accordance with other studies conducted by Wildman *et al*⁵⁴ where they demonstrated a significant elevation in LDL-C in obesity. On the other hand, the present study demonstrated a highly significant increase in atherogenic index (TC/HDL-C) ($p<0.001$) among cases compared to their control group. This result was similar to other studies conducted by Azizi *et al*⁴¹ demonstrated a high atherogenic index among obese individuals. The present study showed a highly significant positive association between aminotransferases (AST, ALT) and TC, and TG at ($p<0.001$), and negative association with HDL-C at ($p<0.001$). These findings were in accordance to other studies stated by Hanley *et al*²⁸ where they found a similar associations between aminotransferases (AST, ALT) with TC, TG, and HDL-C. In addition, the present results seem in consistency with another study conducted in Korea by Park *et al*²³ that also demonstrated a strong association between ALT elevation and obesity, high total cholesterol, high TG, and low HDL-C. Recent studies have demonstrated that both hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia were significantly related to the presence of an elevated serum ALT level. It has suggested that a considerable proportion of obese individuals who have hyperlipidemia might develop extensive fibrosis and cirrhosis with subsequent marked increase in mortality as a consequent of liver-related diseases. Such observation imply that subjects suffering from obesity and hyperlipidemia should receive screening for liver functions more than normal individuals in order to avoid serious liver injury.⁵⁵ On the other hand, the present study revealed also a significant positive association between GGT and TC at $p<0.005$, and with TG at $p<0.001$, and negative association with HDL-C ($p<0.001$). These results seem to be in agreement with other studies that established similar findings Ortega *et al.*, and Lippi *et al.*^{56,57} In the same manner, another study conducted by Sakuta *et al.*,⁵⁸ demonstrated a positive correlation between TC and TG with GGT; in addition, the study also found that TC and TG could be implicated for the free radical production that leads to depletion of glutathione, and induces the expression of GGT in the liver and subsequently elevated serum activity of GGT. Moreover, the strong association between GGT and triglycerides suggests that GGT and hypertriglyceridemia may be biochemical markers for a fatty liver.²⁵ Some researches found that increasing

levels of the liver enzymes (AST, ALT, and GGT) have been found to be associated with cardiovascular risk factors even within normal reference ranges.⁵⁹ However, the role of GGT in replenishing intracellular glutathione and possibly in controlling apoptosis and proliferation in atheromatous plaques may give it added significance. It is clear that high serum GGT is associated with probability of death from cardiovascular cause, development of type II D.M. The association of GGT with cardiovascular diseases suggests that high serum GGT activity was associated with both inflammation and oxidative stress, both of which were proposed as key mechanisms of atherosclerosis.⁶⁰

CONCLUSIONS

Obesity is a major factor that contribute to raised serum liver enzymes activity and the presence of fatty liver. Also the increasing in their activity especially ALT could be preclinical marker of NAFLD. Obesity is a major cause of increasing lipid profile levels represented by increasing total cholesterol, triglycerides, Non-HDL-C, LDL-C, and atherogenic index, and reducing HDL-C level. The significant relationship between (AST, ALT, GGT) with (TC, TG, HDL-C) suggests the important relationship between hepatocellular damage and serum lipid profile levels. The result of the relationship between GGT activity within normal range and (TC, TG, HDL-C) suggests that GGT has an important clinical implications as being more than just a marker of alcohol consumption and hepatobiliary diseases. Liver function tests and fasting serum lipid profile are helpful biochemical investigations aids in prevention of obesity-associated liver and cardiovascular diseases. Further studies may involve the measurement of insulin, leptin, and adiponectin levels and their relationship with fasting lipid profile and liver function tests.

REFERENCES

1. Waldron A. Obesity and obesity-related complications: screening of adults and children in the primary care office. *Northeast Florida Medicine* 2007;58(4):21-24.
2. Labib M. The investigation and management of obesity. *J Clin Pathol* 2003;56(1):17-25.
3. Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, et al. The epidemiology of obesity. *Gastroenterology* 2007;132:2087-102.
4. Berke EM, Morden NE. Medical management of obesity. *Am Fam Physician* 2000;62:419-26.
5. MacDonald KG. Overview of the epidemiology of obesity and the early history of procedures to remedy morbid obesity. *Arch Surg* 2003;138:357-60.
6. Wolf AD, Breedveld F, Kvein TK. Controlling the obesity epidemic is important for maintaining musculoskeletal health. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1401-2.
7. Sharma M. Behavioral interventions for preventing and treating obesity in adults. *Obes Rev* 2007;8(5):441-9.
8. Erem C, Arslan C, Hacihasanoglu A, et al. Prevalence of obesity and associated risk factors in a Turkish population (Trabzon City, Turkey). *Obes Res* 2004;12:1117-27.
9. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, et al. Waist circumference and cardiometabolic risk. *Diabetes Care* 2007;30:1647-52.
10. Yahagi N, Shimano H, Matsuzaka T, et al. Involvement in the pathogenesis of fatty liver diseases. *J Biol Chem* 2004;279(20):20571-5.
11. Reitman S, Frankel S. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxaloacetic and glutamic pyruvic transaminases. *Am J Clin Pathol* 1957;28:56-9.
12. Kind PRN, King EJ. Estimation of plasma phosphatase by determination of hydrolysed phenol with amino antipyrine. *J Clin Pathol* 1954;7:322-6.
13. Szasz G. A kinetic photometric method for serum γ -Glutamyl transpeptidase. *Clin Chem* 1969;15:124-36.
14. Walters M, Gerarde H. Determination of serum bilirubin. *Microchem J* 1970;15:231-43.
15. Doumas B, Watson W, Biggs H. Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromocresol green. *Clin Chem* 1971;31:87-96.
16. Allain CC, Poon LS, Chan CSG, et al. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 1974;20(4):470-5.
17. Fossati P, Prencipe L. Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *Clin Chem* 1982;28(10):2077-80.
18. Loprs-Virella MF, Stone P, Ellis S, et al. Cholesterol determination in high density lipoprotein separated by three different method. *Clin Chem* 1977;23(5):882-4.
19. Armitage P, Berry G. Statistical methods in medical

- research. 2nd ed. Oxford, London, UK: Blackwell; 1985. p. 60-75.
20. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000;342(17):1266-71.
21. Himmerch H, Kaufmann C, Schuld A, et al. Elevation of liver enzymes levels during psychopharmacological treatment is associated with weight gain. *J Psychiatr Res* 2005;39:35-42.
22. Khedmat H, Fallahian F, Abolghasemi H, et al. Serum γ -Glutamyl transferase, alanine aminotransferase, and aspartate aminotransferase activity in Iranian healthy blood donor men. *World J Gastroenterol* 2007;13(6):889-94.
23. Park HS, Han JH, Choi KM, et al. Relation between elevated serum alanine aminotransferase and metabolic syndrome in Korean adolescents. *Am J Clin Nutr* 2005;82(5):1046-51.
24. Giannini GR, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CAMJ* 172(3):367-91.
25. Nannipieri M, Gonzales C, Baldi S, et al. Liver enzymes, the metabolic syndrome and incident diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1757-62.
26. Cho NH, Jang HC, Choi SH, et al. Abnormal liver function tests predicts type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:2566-8.
27. Chang Y, Ryu S, Sung E, et al. Higher concentrations of alanine aminotransferase within the reference interval predict non alcoholic fatty liver disease. *Clin Chem* 2007;53:686-92.
28. Hanley AJG, Williams K, Festa A, et al. Liver markers and development of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2005;54:3140-7.
29. Qureshi IZ, Shabana A, Fareeha A. Effect of overweight and obesity on liver function in a sample from Pakistani population. *Pak J Zool* 2006;38(1):49-54.
30. Ali AT, Paiker JE, Crowther NJ. The relationship between anthropometry and serum concentrations of alkaline phosphatase isoenzymes, liver enzymes, albumin, and bilirubin. *Am J Clin Pathol* 2006;126(3):437-42.
31. Puukka K, Hietala J, Koivisto H, et al. Age-related changes on serum GGT activity and the assessment of ethanol intake. *Alcohol Alcohol* 2006;41(5):522-7.
32. André P, Balkau B, Vol S, et al. γ -glutamyl transferase activity and development of the metabolic syndrome (International Diabetes Federation Definition) in middle-aged men and women. *Diabetes Care* 2007;30(9):2355-61.
33. Lee DH, Ha MH, Christioni DC. Body weight, alcohol consumption and liver enzyme activity: a 4 year follow up study. *Int J Epidemiol* 2001;30(4):766-70.
34. Kral JG, Buckley MC, Kissileff HR, et al. Metabolic correlates of eating behavior in severe obesity. *Int J Obes* 2001;25(2):258-64.
35. Zucker SD, Horn PS, Sherman KE. Serum bilirubin level in the U.S. population: gender affect and inverse collation with colorectal cancer. *Hepatology* 2004;40:827-35.
36. Thapa BR, Walia A. Liver function tests and their interpretation. *Indian J Pediatr* 2007;74(7):663-71.
37. Bulló M, García-Lorda P, Megias I, et al. Systemic inflammation, adipose tissue tumour necrosis factor and leptin expression. *Obes Res* 2003;11:525-31.
38. Visser M, Kritchevsky SB, Newman AB, et al. Lower serum albumin concentration and change in muscle mass: the health, aging and body composition study. *Am J Clin Nutr* 2005;82(3):531-7.
39. Joo NS, Kim BT, Park SB, et al. Different waist circumferences, different metabolic risks in Koreans. *J Am Board Fam Med* 2007;20(3):258-65.
40. Ajlouni K, Jaddou H, Batieha A. Obesity in Jordan. *Int J Obes* 1998;22:624-8.
41. Azizi F, Esmaillzadeh A, Mirmiran P. Obesity and cardiovascular disease risk factors in Tehran adults: a population-based study. *East Mediterr Health J* 2004;10(6):887-97.
42. Hoenig MR. Implications of the obesity epidemic for lipid lowering therapy: non-HDL cholesterol should replace LDL cholesterol as the primary therapeutic target. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4(1):143-56.
43. Krauss RM, Blanch PJ, Rawlings RS, et al. Separation effects of reduced carbohydrate intake and weight loss on atherogenic dyslipidemia. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1025-31.
44. Cali AMG, Zern TL, Taksali SE, et al. Intrahepatic fat accumulation and alteration in lipoprotein in obese adolescents. *Diabetes Care* 2007;30:3093-8.
45. Perea-Martinez A, Carbajal RL, Rodriguez HR, et al. Association of comorbidity with obesity in Mexican children and adolescents. *Pediatrics* 2008;121:149-50.
46. Horri M, Vakili R. Evaluation of cardiovascular and lipid profile abnormalities in obese children and adolescents. *Iran J Med Sci* 2006;31(2):87-90.

47. Chapman MJ, Caslake M. Non-high density lipoprotein cholesterol as a risk factor: addressing risk associated with apolipoprotein B-containing lipoproteins. *Eur Heart J* 2004;6(Suppl. A):A43-A48.
48. Warnic GR, Myers GL, Cooper GR, et al. Impact of the third cholesterol report from the Adult Treatment Panel of the National Cholesterol Education Program on the clinical laboratory. *Clin Chem* 2002;48:11-7.
49. Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Al-Rubeaan k. The atherogenic and metabolic impact of non-HDL cholesterol versus other lipid subcomponents among non-diabetic and diabetic Saudis. *Lipid Health Dis* 2007;6(9):1-6.
50. Akbartabartoori M, Lean MEJ, Hankey CR. The associations between current recommendation for physical activity and cardiovascular risks association with obesity. *Eur J Clin Nutr* 2008;62:1-9.
51. Katoni K, Shimohiro H, Adachi S, et al. Non high density lipoprotein cholesterol levels and relative weight gain among asymptomatic female subjects. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:541-44.
52. Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, et al. Non-high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. *Circulation* 2005;112:3375-83.
53. Shimabukuro T, Sunagawa M, Ohta T. Low density lipoprotein particle size and its regulatory factors in school children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2923-7.
54. Wildman RP, Gu D, Reynolds K, et al. Are waist circumference and body mass index independently associated with cardiovascular disease risk in Chinese adults?. *Am J Clin Nutr* 2005;82(6):1195-202.
55. Liu CM, Tung TH, Liu JH, et al. A community-based epidemiological study of elevated serum alanine aminotransferase levels in kinmen, Taiwan. *World J Gastroenterol* 2005;11(11):1616-22.
56. Ortega E, Koska J, Salbe AD, et al. Serum γ -Glutamyl transpeptidase is a determinant of insulin resistance independently of adiposity in Pima Indian children. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1419-22.
57. Lippi G, Targher G, Montagnana M, et al. Relationship between γ -glutamyl transferase, lipids and lipoprotein(a) in the general population. *Clin Chem Acta* 2007;384(1,2):163-6.
58. Sakuta H, Suzuki T, Yasuda H, et al. γ -Glutamyl transferase and metabolic risk factors for cardiovascular disease. *Intern Med* 2005;44(6):538-41.
59. Bo S, Gambino R, Durazzo M, et al. Associations between γ -glutamyl transferase, metabolic abnormalities and inflammation in healthy subjects from a population-based cohort: a possible implication for oxidative stress. *World J Gastroenterol* 2005;11(45):7109-17.
60. Lee DH, Silventoinen K, Hu G, et al. Serum gamma-glutamyl transferase predicts non-fatal myocardial infarction and fatal coronary heart disease among 28,838 middle-aged men and women. *Eur Heart J* 2006;27(18):2170-6.

OTOMYCOSIS IN BASRAH - IRAQ

فطار الأذن في البصرة - العراق

Ahmed M. Al-Abbasi, MD; Abdella Al Sadoon, Msc; Ban Anas Sabbar, Bsc

د.أحمد محمد العباسي، د.عبد الله السعدون، د. بان أنس صبار

ملخص البحث

هدف البحث: تهدف هذه الدراسة إلى تحديد العوامل المسببة، المميزات السكانية والتظاهرات الملاحظة في حالات فطارات الأذن. **طرق البحث:** أجريت هذه الدراسة (دراسة الحالات المتسلسلة) في محافظة البصرة خلال الفترة بين نيسان 2004 وحتى آذار 2005 وشملت مرضى يشتبه بإصابتهم بفطارات أذنية. تم استخدام مسحات عقيمة للحصول على عينات من أجل الفحص المباشر والزرع لتحديد جنس ونوع الفطور المسببة. **النتائج:** تم تشخيص وجود فطارات أذنية عند 101 مريضاً من أصل 135 (بنسبة 74.8%). كان 44 من مرضى الدراسة من الذكور (بنسبة 43.6%) و 57 من الإناث (بنسبة 56.4%). لوحظ وجود داء أحادي الجانب عند غالبية مرضى الدراسة (83 مريضاً بنسبة 82.8%). لوحظ أن جنس الرشاشيات هو الأكثر ملاحظة من خلال الزرع (74 حالة بنسبة 62.2% من العينات الكلية الإيجابية) حيث تم عزل خمسة أنواع من الرشاشيات، فيما شكلت المبيضات المرتبة الثانية من حيث الشيوع (30 حالة بنسبة 25.2%) مع عزل ثلاثة أنواع منها. لوحظ أن الشكوى الأساسية الأكثر شيوعاً لدى المرضى هي الحكة يليها الألم في الأذن، صعوبة السمع، النز من الأذن والطنين على الترتيب. **الاستنتاجات:** أظهرت هذه الدراسة أن جنس الرشاشيات هو أكثر العوامل المسببة شيوعاً في حالات فطار الأذن، كما بينت أن استخدام الفحص المباشر غير كافٍ للجزم بعدم وجود الفطور بحيث يجب تعزيزه بإجراء الزرع الفطري للعينة.

ABSTRACT

Objective: The aim of the present study was to identify the causative agents, demographic characters, and presentation of otomycosis.

Methods: This is a case series study which was carried out in Basrah governorate in the period between (April 2004-March 2005) on patients suspected to have otomycosis. Sterile swabs were used for sampling and direct smear and cultivation techniques were used for identification of fungal genus and species.

Results: From 135 patients suspected to have otomycosis, 101 patients (74.8%) were diagnosed to

have otomycosis, 44 patients (43.6%) were males and 57 (56.4%) were females. The majority of the studied patients had unilateral disease (83 cases, 82.8%). *Aspergillus* was the genus most often isolated, (74 isolates, 62.2% of total positive samples), five species were isolated, the second commonly isolated genus was *Candida* (30 cases, 25.2%), 3 species were isolated. The main complaints at the time of presentation were itching, followed by otalgia, hard of hearing, otorrhea and tinnitus respectively.

Conclusions: The present study showed that *Aspergillus* spp. is one of the most common causative organisms implicated in the causation of otomycosis,

*Ahmed M. Al-Abbasi, M.B.Ch.B., F.I.C.M.S (ORL-H&N), Assistant professor of Otorhinolaryngology, Basrah College of Medicine, Basrah, Iraq.

E-mail: mmalabbasi@yahoo.com

*Abdella Al Sadoon, Msc; Msc. Microbiology, Assistant professor of microbiology, Basrah College of Sciences, Basrah, Iraq.

*Ban Anas Sabbar, Bsc, Basrah Medical College, Basrah, Iraq.

microscopic examination only cannot be taken as evidence of negativity for fungal presence and has to be authenticated with a culture investigation of the specimen

INTRODUCTION

Otomycosis is one of the common conditions in our country encountered in a general otolaryngology clinic. The prevalence has been quoted to be as high as 9% among patients who present with signs and symptoms of otitis externa.¹ Andrall and Gaverret were the first to describe fungal infections of the ear.²

Over 200 thousands fungal species have been recognized, only 200 species can affect man.³ Although there has been controversy with respect to whether fungi are the true infective agents versus mere colonization species as a result of compromised local host immunity secondary to bacterial infection, most clinical and laboratory evidences to date support otomycosis as a true pathologic entity, with *Candida* and *Aspergillus* as the most common fungal species isolated.⁴⁻⁶

Various factors have been proposed as predisposing factors for otomycosis, including a humid climate, presence of cerumen, instrumentation of the ear, immunocompromized host, chronic suppurative otitis media, and recently increased use of topical antibiotic/steroid preparations.⁷ Otomycosis manifest itself as pruritus, irritation, pain, hearing loss associated with exudative inflammation. Various fungi may attribute to otomycosis including saprophytic fungi, *Aspergillus niger*, *A. fumigatus*, *A. flavus*, *Penicillium*, *Mucor*, *Rhizopus* and *Scopulariopsis*.^{8,9}

In addition, several yeasts especially *Candida* species and dermatophytes (*Epidermophyton floccosom*, *Trichophyton mentagrophytes*, and *T. violaceum*) can cause otomycosis.¹⁰

METHODS

This is a "case series study with prospectively collected data" performed in Basrah governorate (Iraq) in the period between April 2004 and March 2005, this

study was approved by ethical committee of Basrah Medical College.

Study group: This study involved 135 consecutive patients seen in ENT departments in Basrah General Hospital, clinically suspected to have otomycosis after taking history for all the studied patients, followed by otological examination by otoscope and microscope, the canal may be filled with macerated infected keratin that looks like wet tissue paper, the debris is speckled with black or yellow dots, the deep canal may be filled with a whitish cheesy material, the skin of the deep canal wall is edematous, dull, and red. A special questionnaire forma was filled.

Collection of samples: 161 debris and exudates samples were collected from the patients (135, i.e. bilateral in 26 patients) with the help of sterile cotton swab from external auditory canal, and these samples were sent immediately to laboratory.

Laboratory investigations: Direct microscopical examination for detection of fungal element using KOH (10%) solution, lactophenol-methelen blue.

Culture: Culturing by inoculating the sample on Sabourauds Dextrose Agar (SDA) with chloramphenicol, and incubated in 37°C for at least one week. Examination of samples was performed by an experienced mycologist for identification of different types of fungi.

RESULTS

Out of 135 patients suspected to have otomycosis, 101 patients were confirmed to have otomycosis (74.8%), referred to positive 119 sample out of total 161 studied samples (73.9%).

Females affected more than males 57(56.4%), 44(43.6%) respectively. The distribution of their ages was shown in Figure 1, the commonly affected age group was (21-30) years, (30.7%), while only 0.9% of patients belong to those below 10 years old.

The majority of studied patients have unilateral disease (83 patient, 82.8%) while only 18 patients (17.8%) have bilateral disease.

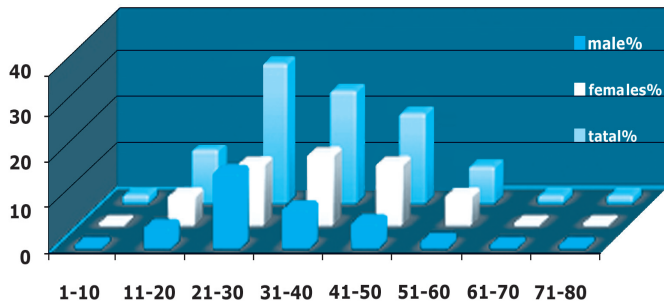


Figure 1. Age and sex distribution of patients with otomycosis.

Aspergillus was the most often genus isolated (74 isolates, 62.2% of total positive samples), five species were isolated; *Aspergillus flavus* (25, 21.01%), *Aspergillus niger* (21, 17.65%), *Aspergillus fumigatus* (15, 12.61%), *Aspergillus terreus* (12, 10.8%) and *Aspergillus nidulans* (1, 0.84%). The second commonly isolated genus was *Candida* (30, 25.2%), 3 species were isolated; *Candida albicans* (24, 20.17%), *Candida parapsilosis* (4, 3.36%), and *Candida tropicalis* (2, 1.68%), mixed isolates of both *Aspergillus* and

Symptom	No.	%
Itching	67	66.3
Pain	49	48.5
Discharge	20	19.8
Ear fullness	14	13.8
Hearing loss	5	4.9
Tinnitus	2	1.9

Table 2. The main presentation of the studied patients.

Candida were (8, 6.7%), and the remaining were various fungi such as *Penicillium spp.* (4, 3.3%), *Mucor spp.* (2, 1.6%), *Gymnascella dankaliensis* (1, 0.8%), the isolates and their numbers and percentage are shown in Table 1.

The main complaints at the time of presentation are displayed in Table 2, itching was the most common symptom, followed by otalgia, hard of hearing and otorrhea and tinnitus respectively.

Genus	Types of isolates	No.	%
Aspergillus	<i>Aspergillus flavus</i>	25	21.01
	<i>Aspergillus niger</i>	21	17.65
	<i>Aspergillus fumigatus</i>	15	12.61
	<i>Aspergillus terreus</i>	12	10.08
	<i>Aspergillus nidulans</i>	1	0.84
Candida	<i>Candida albicans</i>	24	20.17
	<i>Candida parapsilosis</i>	4	3.36
	<i>Candida tropicalis</i>	2	1.68
Mixed	<i>Aspergillus niger</i> and <i>Candida spp.</i>	4	3.36
	<i>Aspergillus flavus</i> and <i>Candida spp.</i>	2	1.68
	<i>Aspergillus fumigatus</i> and <i>Candida spp.</i>	2	1.68
Other genus	<i>Penicillium spp.</i>	4	3.36
	<i>Mucor spp.</i>	2	1.68
	<i>Gymnascella dankaliensis</i>	1	0.84
Total		119	100

Table 1. Distribution of the fungi isolated in patients with otomycosis.

DISCUSSION

Otomycosis was proved in three quarters of patients suspected to have the disease, this finding comparable with Kaur et al⁴ study, they found that the development of fungi in the cultures was confirmed in 71 of the 95 patients diagnosed clinically, also, Pradham et al¹¹ obtained microbiological confirmation in 87 specimens out of the 107 ears diagnosed with presumed otomycosis (79.4%), but several studies^{12,13} found positive cultures for fungi in (42.6%, 45.6%) of the samples respectively, the cause behind that probably the high index of suspicion of fungal otitis during the study period.

The shortage of experienced mycologist in our clinical laboratories, lack of specific features of otomycosis, may be the causes of few researches on otomycosis in our country.

The present study which performed in Basrah-Iraq, shows that females affected more than males^{57,44} respectively; this is comparable to many studies,¹⁴⁻¹⁸ this may be attributed to wearing of head cover which leads to more hotness, darkness and humid environment which are encouraging factors for fungal growth¹⁹ or probably due to hormonal change, but this result disagreed by many other studies,²⁰⁻²³ they all found male predilection.

The commonly affected age group was 21-30 years in the present study, this result goes with many studies,²⁴⁻²⁸ this is difficult to explain but probably due to the majority of patients in this age group were housekeepers, exposed to house dust which contains spores of different types of fungi. In addition, wearing of head cover may facilitate the growth of fungi.

Irrespective of the species, the *Aspergillus spp.* turned out to be predominant over the genus *Candida spp.* in our study. This conclusion matches the results of Martin et al²⁹ and differs somewhat to those obtained by Bernat Gili et al,³⁰ who reported *Aspergillus* and *Candida* in equal quantities, this probably because *Aspergillus* spread in many sites in environment specially in soil and plants,²⁸ and it has the ability to produce very large numbers of very small sized conidiophores^{31,32} which

make its environmental distribution very easy,³³ in addition to that the PH of the external canal of the ear encourage the growth of *Aspergillus*, together with the suitable temperature of this canal.^{20,21,24}

Candida normally present on the skin of external ear canal which can invade the skin in special circumstances,^{34,35} *Candida* isolated also from the air,^{15,36-39} this type were the most common fungi isolated from the air of main hospitals of Basrah.⁴⁰

Aspergillus flavus was the commonest isolated genera of *Aspergillus* (21.01%), which is comparable to (Tawler⁴¹ and Pradhan¹²) studies but differ from other studies.^{15,22,23}

Candida albicans was the commonest isolated types of *Candida* (20.17%), probably because its normal mycobiota which prefer human body temperature for growth¹² in addition to that, it is opportunistic organisms which can invade the body when the body immunity decreases.^{36,42,43}

In the present study, it is found that the majority of patients had unilateral disease (83 patients, 82.8%), this result comparable with many studies,^{16,25,45} probably because the disease is non infectious.^{15,46} Fungi isolated in bilateral disease were the same type in both sides, probably due to transmission of organisms by the use of the same tool or finger for itching or cleansing of the ear, except in one patient in whom *Candida albicans* isolated from one ear and *Aspergillus fumigates* from the other which may be due to exposure to these 2 organisms simultaneously.

The most common complaint of patients with otomycosis was itching (67 patients, 66.3%), probably due to local immunological reaction, which goes with many studies^{15,17,25,47,48} followed with otalgia (49 patients, 48.5%) which may attributed to invasion of skin layers and stimulate pain receptors, this is also comparable to many studies^{15,16} but not with Grigourio⁴⁹ result as he stated that pain should be absent in otomycosis, and it differentiates bacterial from fungal infection.

Otorrhoea found in 19.8% of patients which is

nearly same results of Martin⁵⁰ and Lakshanipathi,⁵¹ ear fullness was found in 13.8% of the studied patients which is probably caused by accumulation of debris in external canal.

The limitations of this study include the relatively small sample and better to study the sensitivity of organisms to different treatment modalities. Nevertheless, to our knowledge this series is one of the largest otomycosis surveys reported in Basrah.

CONCLUSIONS

The present study showed that *Aspergillus spp.* is one of the most common causative organisms implicated in the causation of otomycosis, microscopic examination only cannot be taken as evidence of negativity for fungal presence and has to be authenticated with a culture investigation of the specimen

ACKNOWLEDGEMENT

The results presented in this paper are a part of thesis for professional Msc. degree of microbiology. We are grateful the Department of Microbiology, Basrah College of Sciences for their help.

REFERENCES

1. Mugliston T, O'Donoghue G. Otomycosis: a continuing problem. *J Laryngol Otol* 1985;99:327-33.
2. Joy MJ, Agarwal MK, Samant HC, et al. Mycological and bacteriological studies in otomycosis. *Ind J Otolaryngol* 1980;32:72-5.
3. Mogadam AY, Asadi MA, Dehghani R, et al. The prevalence of otomycosis in Kashan, Iran, during 2001-2003. *Jundishapur J Microbiol* 2009;2(1):18-21.
4. Kaur R, Mittal N, Kakkar M, et al. Otomycosis: a clinicomycologic study. *Ear Nose Throat J* 2000;79:606-9.
5. Jadhav VJ, Pal M, Mishra GS. Etiological significance of *Candida albicans* in otitis externa. *Mycopathologia* 2003;156:313-5.
6. Vennwald I, Schonlebe J, Klemm E. Mycological and histological investigations in humans with middle ear infections. *Mycoses* 2003;46:128.
7. JC Lucente FE. Otomycosis. *Ear Nose Throat J* 1988;67:804-10.
8. Sephidgar A, Kyakajouri K, Meyrzaei M. Fungal infection of external ear in otomycosis. *J Babol Med Sci* 2001;13:25-9.
9. Garcia Martos P, Delgado D, Martin P, et al. Analysis of 40 cases of otomycosis. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 1993;1:487-9.
10. Zeini F, Mahbod A, Emami M. Comprehensive medical mycology. Tehran University of Medical Sciences Press, 1998;337.
11. Pradhan B, Tuladhar NR, Amatya RM. Prevalence of otomycosis in outpatient department of otolaryngology in Tribhuvan University Teaching Hospital, Kathmandu, Nepal. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112:384-7.
12. Yavo W, Kassi RR, Kiki-Barro PC. Prevalence and risk factors for otomycosis treated in the hospital setting in Abidjan (Ivory Coast). *Med Trop* 2004;64:39-42.
13. Mahmoudabadi AZ, Masoomi SA, Mohammadi H. Clinical and mycological study of otomycosis. *Pak J Med Sci* 2010;26:187-90.
14. Herman MK. Acute otitis externa in Hong kong: A prospective study. *The Hong Kong Practitioner* 1983;11:446-53.
15. Yehia MM, Al-Habib HM, Shehab NM. Otomycosis: A common problem in north Iraq. *J Laryngol Otol* 1990;104:387-9.
16. Ozcan KM, Ozcan M, Karaarslan A, et al. Otomycosis in Turkey: Predisposing factors, aetiology and therapy. *J Laryngol Otol* 200;177:39-42.
17. Zaror L, Fischman O, Suzuki FA, et al. Otomycosis in Sao Paulo Rev. *Inst Med Trop Sao Paulo* 1991;33:169-73.
18. Kazemi AH, Ghiaei S. Survey of otomycosis in north-western area of Iran, 1997-2004. *J Manzanaran Uni Med Sci* 2005;48:112-9.
19. Kumar A. Fungal spectrum in otomycosis patients. *JK Science* 2005;7:152-5.
20. Yassin A, Mostafa MA, Moawad MK. Fungus infection of the ear. *J Laryngol Otol* 1964;78:599-602.
21. Yassin A, Maher A, Moawad MK. Otomycosis: a survey in the eastern province of Saudi Arabia. *J Laryngol Otol* 1978;92:869-876.
22. Al-Duboon AAY. Antifungal susceptibility of fungi causing otomycosis in Basrah (Iraq). *MJBU* 1998;161:87-99.

23. Al-Duboon AAY. The etiological agents of otomycosis in Basrah (Iraq). *Basrah J Sci* 2000;18:1-6.
24. Paulose KO, Al-Khalifa S, Shenoy P, et al. Mycotic infection of the ear (otomycosis): a prodospective study. *J Laryngol Otol* 1989;103:30-5.
25. Chander J, Maini S, Subrahmanyam S, et al. Otomycosis a clinico- mycological study and efficacy of mercurochrome in its treatment. *Mycopathologia* 1996;135:9-12.
26. Nwabuisi C, Ologe FE. The fungal profile of otomycosis patients in Ilorin, Nigeria. *Niger J Med* 2001;10:124-6.
27. Ologe FE, Nwabuisi C. Treatment outcome of otomycosis in Ilorin, Nigeria. *West Afr J Med* 2002;21:34-6.
28. Pradhan B, Tuladhar NR, Amatya RM. Prevalence of otomycosis in outpatient department of otolaryngology in Tribhuvan University Teaching Hospital, Kathmandu, Nepal. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112:384-7.
29. Martín AM. Otomycosis. Presentación de 15 casos. *Enferm Infect Microbiol Clin* 1989;7:5.
30. Bernat Gili A. Análisis microbiológico de las otitis externas agudas en nuestro medio. *An ORL Iber Amer* 1993;20:479-86.
31. Latge JP. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:310-50.
32. Mobeireek A, GadEl-Rab MO, Joharjy I, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: disease pattern in central Arabia. *Trop Med Int Health* 1998;3:34-40.
33. Al-Bader SM. The fungal airspora at Basrah Iraq. *Basrah J Sci* 1995;13:11-8.
34. Goffin FB. PH as a factor in external otitis. *N Engl J Med* 1963;268:287-9.
35. McDowell GD. The management of otitis externa. *Practitioner* 1971;207:743-53.
36. Gumowski PI, Lelong M, Fitting C, et al. Sensitivity of *Cladosporium* spores and mycelium in allergic patients. *J Allergy Immunopath* 2006;34(2):64-9.
37. Aidoo KE, Anderton A, Milligan KA. A 2-years surgery of air born mycoflora in a hospital environment. *Int J Environ Health Rev* 1995;5:223-8.
38. Ramadan AN, Yehia MM. Occurrence of fungi in atmosphere of Mousal hospitals. *Basrah J Science* 1995;13:67-72.
39. Senkpiel K, Kurowski V, Ohgke H. Investigation of fungal contamination of indoor air in homes of selected patients with asthma bronchial. *Zbl Hyg* 1996;198:191-203.
40. Abdullah SK, Al-Mousa AA. The incidence of keratinophilic and actidion resistant fungi in the floor dust of residential houses. *Basrah J Science* 2002;18:45-54.
41. Tawler P, Chakrabarti A, Kaur P, et al. Fungal infection of ear with special reference to chronic suppurative otitis media. *Mycopathologia* 1988;104:47-50.
42. Afshari MA, Kachooei R, Ajalloeian M. Assessment of prevalence of otomycosis in ENT clinic in Baqiyatallah (AS) hospital. *J Military Med* 2005;2:121-4.
43. Miertusova S, Simaljakova M. Yeasts and fungi isolated at the mycology laboratory of the first dermatovenerology clinic of the medical faculty Hospital of Comenius University in Bratislava (1995-2000). *Epidemiol Microbiol Immunol* 2003;52:76-80.
44. Horner WE, Helbling A, Salvaggio JE, et al. Fungal allergens. *J Clin Microbiol* 1995;12:161-79.
45. Mugliston T, O Donghue G. Otomycosis a continuing problem. *J Laryngol Otol* 1985;99:327-33.
46. DeWit G. Otitis externa. *Nederlandsch Tijdschrift Voor Geneeskunde* 1974;118:58-64.
47. Than KM, Naing KS, Min M. Otomycosis in Burma , and its treatment. *Am J Trop Med Hyg* 1980;29:620-3.
48. Pigatto PD, Bigradi A, Legori A, et al. Allergic contact dermatitis prevalence in patients with otitis externa. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1991;71:162-5.
49. Grigoriu D, Bambule J, Delacretaz J, et al. Les otomycoses. *Dermatologica* 1997;159(suppl 1):175-9.
50. Martin AM, Canut A, Munoz S, et al. Otomycosis presentation of 15 cases. *Enferm Infect Microbiol Clin* 1989;7:248-51.
51. Lakshmipathi G, Murti RB. Otomycosis: A clinicomycological study. *J Indian Med Assoc* 1960;34:439-41.

A PRELIMINARY NEONATAL SCREENING FOR GLUCOSE-6-PHOSPHATE DEHYDROGENASE DEFICIENCY IN WAD MEDANI MATERNITY TEACHING HOSPITAL, GEZIRA STATE, SUDAN (MARCH – MAY 2009)

إجراء المسح عند حديثي الولادة لعوز خميرة نازع هيدروجين الجلوكوز 6- فوسفات في مشفى واد مدني التعليمي للأُمومة، ولاية الجزيرة في السودان

Salma O. Taha, MD; Haydar E. Babikir, MD; Awad Alseed Mustafa El Saeed, FRCPath

د. سلمى طه. د. حيدر بابكر. د. عوض سعيد مصطفى السعيد

ملخص البحث

هدف البحث: تهدف هذه الدراسة المستقبلية إلى إجراء مسح عن حالة عوز خميرة G6PD لدى حديثي الولادة في مشفى واد مدني التعليمي للأُمومة.

طرق البحث: تم أخذ عينة من دم الحبل السري من 221 من حديثي الولادة وفحص فعالية خميرة G6PD باستخدام الاختبارات الكيفية والكمية. تم استخدام اختبار التآلق البقعي Fluorescent Spot Test، وتم تأكيد حالات العوز من خلال المقايضة الكمية للخميرة، كما تم إجراء المقايضة الكمية لبعض العينات الطبيعية لمعرفة المستويات الملاحظة في الحالات الطبيعية. تم تحديد العلاقة بين عوز خميرة G6PD وبعض المتغيرات الأخرى مثل عمر الحمل، الجنس، اليرقان، انحلال الدم وفقر الدم مع تحديد الأهمية الإحصائية لهذه العلاقة عند وجودها.

النتائج: لوحظ وجود عوز في خميرة G6PD عند 5 من حديثي الولادة في الدراسة (3 ذكور و 2 إناث). بلغ معدل حدوث عوز خميرة G6PD 2.3% (1.4% بالنسبة للذكور و 0.9% للإناث) وهو ما يتوافق مع النتائج العالمية. لوحظ لدى الذكور الثلاثة المصابين انخفاض في تعداد الكريات البيضاء، انخفاض في مستوى خضاب الدم وحجم الخلايا المكسدة PCV، دون وجود ارتفاع في تعداد الشبكيات عند أي منهم. لم يلاحظ وجود ارتباط بين عوز G6PD والعمر الحولي، مستوى الرسابة (الهيماتوكريت) وتعداد الشبكيات في دم الحبل السري.

الاستنتاجات: بلغ معدل حدوث عوز خميرة G6PD في هذه الدراسة التمهيدية 1.4% لدى الذكور و 0.9% لدى الإناث. ينصح بإجراء مسح انتقائي لعوز خميرة G6PD لدى حديثي الولادة الذكور بإجراء اختبار التآلق البقعي FST على دم الحبل السري.

ABSTRACT

Objective: This prospective, hospital based study aims to perform preliminary screening of Glucose-6-phosphate Dehydrogenase G6PD deficiency in newborns at Wad Medani Maternity Teaching Hospital.

Methods: A cord blood samples from 221 newborns during a 3-month period were examined for G6PD

activity using both qualitative and quantitative tests. Fluorescent Spot Test (FST) was used and the deficient samples were confirmed by quantitative assay and some of the normal samples were also assayed to know the level in normal subjects. The relation between G6PD deficiency and the variables of gestational age, sex, jaundice, haemolysis and anaemia was also examined and their statistical correlations were tested.

*Salma O. Taha, M.D, Department of Peadiatrics, Faculty of Medicine, University of Gezira, Sudan.

*Haydar E. Babikir, M.D, Department of Peadiatrics, Faculty of Medicine, University of Gezira, Sudan. P.O.Box 20. E-mail: haydarbabikir@yahoo.com

*Awad Alseed Mustafa El Saeed, FRCPath, Department of Peadiatrics, Faculty of Medicine, University of Gezira, Sudan.

Results: Five neonates (3 males and 2 females) were found to be G6PD deficient. The incidence of G6PD deficiency was 2.3% (1.4% for boys and 0.9% for girls), this agreed to the international figures. The three male subjects had low WBC with low haemoglobin level and low packed cell volume (PCV), but none of them had high reticulocyte counts. There was no correlation between G6PD deficiency and the gestational age, haematocrit and reticulocyte counts of the cord blood.

Conclusions: The incidence of G6PD deficiency in newborns in this preliminary study was 1.4% in males and 0.9% in females. Selective male newborns screening for enzyme deficiency by examining the cord blood using FST is recommended.

INTRODUCTION

Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency G6PD is one of the most common clinically significant X-linked recessive hereditary human enzyme defects.¹ It has been reported in more than 400 million people worldwide.² G6PD is endemic in some areas, mainly in areas where malaria is or has been endemic.³ It is a cytosolic enzyme in the pentose phosphate pathway, a metabolic pathway that supplies reducing energy to cells that maintains the level of the co-enzyme nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH), which in turn maintains the level of glutathione, that protect the RBCs against oxidative damage.² In the steady state almost all G-6-PD deficient subjects are clinically and haematologically normal. When exposed to oxidative stress, they develop acute haemolytic anaemia which may be life-threatening especially in children.⁴

G6PD is remarkable for its genetic diversity. Two transcript variants encoding different isoforms have been found for this gene.^{5,6} A common variant is G6PD A+ which is found in 20 to 30 percent of blacks from Africa.⁷

The diagnosis is generally suspected when patients from certain ethnic groups develop anemia, jaundice and symptoms of haemolysis after exposure to certain substances, especially when there is a positive family history. Many of these substances such as some antimalarial drugs are potentially harmful to people

with G6PD deficiency, although many will not produce symptoms unless taken in high doses.⁴

G6PD deficiency may be associated with neonatal jaundice, which when severe and untreated, may lead to bilirubin encephalopathy.⁸ A prolonged neonatal jaundice was found to be associated with a rare G6PD mutation (c.383T>G; p.L128R).⁹ Universal screening of newborn is done in many centers, but to identify those few at risk to develop marked hyperbilirubinaemia, which is often multifactorial, is a clinical challenge.

Deficiency of G6PD may affect donors' haematopoietic stem cell transplantation (HSCT). The G6PD-deficient marrow, stem cell and cord blood donor units have no engraftment problems. An acquired change in G6PD status may serve as a substitute marker for engraftment.¹⁰

Male hemizygotes suffer from severe deficiency, while female heterozygotes may also be affected. Diagnosis of heterozygous deficient women is complicated; as a result of lyonization, these women have a normal and a G6PD-deficient population of erythrocytes. Female patients with clonal erythropoiesis (e.g. myelodysplasia and myeloproliferative diseases) will have the male population incidence of G6PD.¹¹ The cytochemical assay is the only reliable assay to discriminate between heterozygous deficient women and non-deficient women or homozygous-deficient women.¹¹ The fluorescent spot test on the other hand is cheap and easy to perform but only reliable for discriminating hemizygous-G6PD deficient men from non-deficient men. For women, the cytochemical assay is recommended. However, this assay is more expensive and difficult to perform and should be simplified into a kit for its use in developing countries.¹¹

The objective of this hospital based study is to screen the newborns at Wad Medani Maternity Teaching Hospital for G6PD deficiency using Beutler fluorescence spot qualitative test.¹²

METHODS

This is a prospective hospital based study, aiming

to screen G6PD deficiency in cord blood samples from newborns at Wad Medani Maternity Teaching Hospital, Gezira State. Any attended delivery during a 3-month period (March to May 2009) was included and 221 newborns were recruited in this study. Data was collected by a structured questionnaire contains the relevant information.

After delivery, the cord was clamped temporarily, then released and the cord sample was collected directly into a 5 ml sterile syringe before delivery of the placenta. The sample was transferred immediately into ethyle diamine tetra acitic acid (EDTA) and trisodium citrate containers, 2.5 ml each and mixed well with the anticoagulant. Samples were treated and investigated in the Medical laboratory, University of Gezira. EDTA containers samples were used to perform complete blood count, reticulocyte counts, blood grouping and unconjugated bilirubin and trisodium citrate containers samples were used for the enzyme assay.

For the qualitative screening of the G6PD enzyme a fluorescence screening reagent with deficient and normal controls from United Diagnostic Industry, Kingdom of Saudi Arabia, was used. The method principally based on the fact that the enzyme G6PD catalyses the dehydrogenation of glucose 6 phosphate as the first step in pentose phosphate pathway. NADP⁺ the electron acceptor is reduced to NADPH in the reaction. The production of NADPH causes fluorescence under long wave UV light.

The samples were examined as patches. 5 µL of trisodium citrate-anticoagulated blood was added directly to 100 µL of working reagent into clean glass tube, mixed well and incubated at room temperature (25 °C) for 10 minutes. 10 µL of the resulting solution was pipetted and placed on the filter paper provided with the reagent (Guthrie Test paper) and left to dry for about 15 minutes in an incubator at 37 °C.

When the filter paper was completely dry, it was viewed under a long wave UV-lamp in a darkened room. The absence of fluorescence after 10-minutes incubation suggests a complete lack or marked deficiency of G6PD.

The deficient samples were confirmed by the quantitative assay and some of the normal samples were also assayed to know the level in normal subjects. A trisodium citrate-anticoagulated blood, without washing of RBCs was used for the quantitative determination of G6PD enzyme. A G6PD reagent set with controls from United Diagnostic Industry, Kingdom of Saudi Arabia was used. The principle was the same as the qualitative screening test. The rate of formation of NADPH is a measure for the G6PD activity. The results were interpreted according to the normal reference values for normal control (150-280 mU/10⁹ cells).

EDTA-anticoagulated blood was used for quantitative test of serum bilirubin, using Spinreact reagent based on the fact that, bilirubin was converted to coloured azobilirubin by diazotize sulfanilic acid and measured photometrically.

The complete blood count (CBC) in EDTA-anticoagulated blood was analyzed using the fully automated analyzer (*Sysmex KX 21 N*). The blood was aspirated into the analyzer and the results of WBC; RBCs and their indices (MCV; MCH and MCHC), haemoglobin, packed cell volume, reticulocyte counts; platelets; WBC and differential were performed for each patient. A baby blood group was also identified.

The variables of bilirubin, CBC, and blood group were done for the comparison with the enzyme level.

The data was analyzed using the SPSS statistical package. Ethical issues were respected.

RESULTS AND DISCUSSION

A total of 221 subjects were screened for G6PD deficiency. Almost all cases were full term babies with a mean gestational age of 38.73±1.31 weeks and range of 37 to 42 weeks except for a one preterm baby (35 weeks) but with normal level of the enzyme. 117 were males with a male to female ratio 1.4:1.

Anaemia and/or jaundice in siblings was reported in only 10% of cases and 45 (20.4%) of screened children had a family history of dark urine. Three males

(1.4%) and 2 females (0.9%) had deficient enzyme, Figure 1. The latter were defined as carrier. The level of the enzyme in the 3 deficient males was 20, 22 and 50 mU/L, while in the female carriers it was 98 and 105 mU/L, Figure 2. Some of the normal group showed high levels of the enzyme compared to the normal reference values.

About 7.5% of the world's population carries a gene for G6PD deficiency, the proportion ranges from a maximum of 35% in parts of Africa to 0.1% in Japan and parts of Europe.¹³ Male hemizygotes suffer from severe deficiency, while female heterozygotes may also be affected.⁸

In this study, the incidence of G6PD deficiency was 1.4% in male population. This is in agreement with one similar study done in Islamic Republic of Iran where a reported incidence in 456 newborns examined in 9 months period using FST in cord blood specimen was 2%.¹⁴ The study is not in agreement with another screening results performed in Hong Kong, where 4.8% of males were found to be G6PD deficient. Our low incidence could be due to the small sample size and studies recruiting larger samples following this preliminary study are recommended.

Most of the studies performed in the Sudan were concerned about the relation between G6PD enzyme status and other genetic haemoglobinopathy disorders such as sickle cell disease and thalassaemia.¹⁵

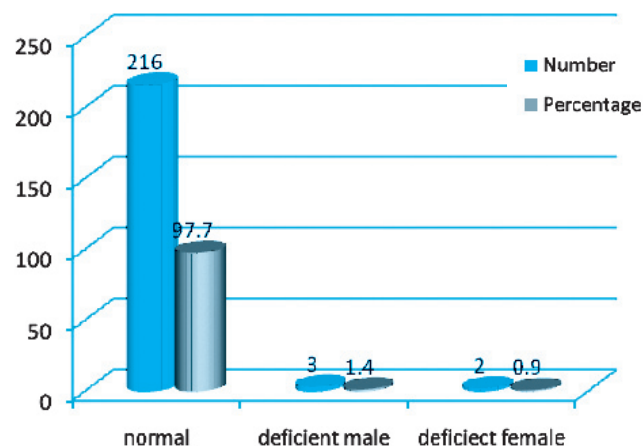


Figure 1. Qualitative fluorescence spot screening test of G6PD deficiency (n=221).

The G6PD deficient neonates were distributed between El Gaaleen, El Quahla and El Bargo tribes, with statistically significant correlation between tribes (p-value: 0.000). This was not in agreement with one study that showed African allele A was observed in high frequencies in the Fur (0.11) and Hwasma tribes (0.16), while the other tribes had frequencies ranging from 0.02 in the Shaigi to 0.07 in the Nuba. The deficient alleles (A-, B-, d-) were also observed in highest frequencies in the Fur, Hwasma and Messeria (0.12 to 0.13), in whom Hb. SS was also observed.¹⁵ However, another study observed a great degree of heterogeneity among Nuba and Gaaleen tribes.¹⁶ This discrepancy in distribution was much related to the small population among which the screening had been done and the different area with different tribal population that the screening was done in.

Hyperbilirubinaemia is the most common condition requiring evaluation and treatment in neonates. G6PD is one of the most common clinically significant enzyme defects which may be associated with neonatal jaundice that, when severe and untreated, may lead to bilirubin encephalopathy. Hyperbilirubinaemia appropriate management with adequate hydration, phototherapy and/or exchange transfusion will prevent permanent brain damage.¹¹

The mass screening for G6PD is invaluable in identifying the deficient babies at the time of their birth. Results of G6PD deficient newborns showed that there

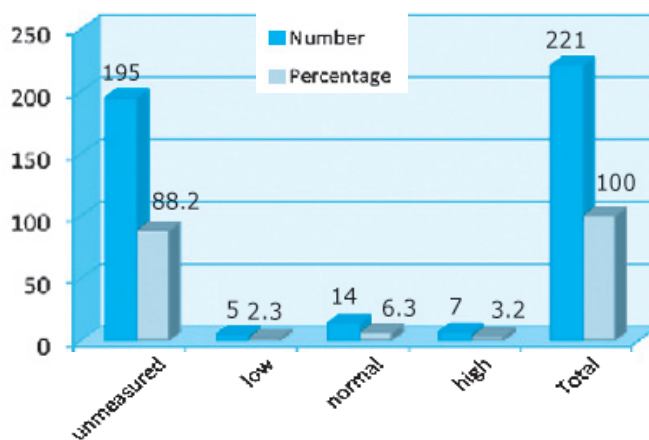


Figure 2. Quantitative measurement of the G6PD enzyme.

Parameter	Chi square	p-value
RBCs	9.798	0.04
Hb. concentration	0.279	0.87
Reticulocytes count	1.734	0.42
PCV	1.73	0.42
MCV	1.72	0.79
MCH	9.45	0.05
MCHC	17.059	0.002

(RBCs: Red Blood Cells, Hb: Haemoglobin, PCV: Packed Cell Volume, MCV: Mean Cell Volume, MCH: Mean Corpuscular Haemoglobin, MCHC: Mean Corpuscular Haemoglobin Concentration).

Table 1. The relation with RBCs, Hb concentration, reticulocytes count, PCV, MCV, MCH and MCHC.

was no significant correlation between the bilirubin and enzyme levels (Chi-square: 3.98, p-value: 0.409). Two of the deficient males and one female experienced high unconjugated bilirubin level and this may be ascribed to the presence of haemolysis in some samples due to faulty method of cord blood collection. Because all screened subjects were healthy neonates, there were no reported high bilirubin levels in this study.

Two of the positive males had a family history of a sibling with jaundice; none of the carrier females had a positive family history. There were no significant correlation between the blood group and the deficient group (p-value: 0.557). However, the deficient group,

both males and females were confined to blood group A and B.

The mean WBCs of the screening subjects was $9.33 \times 10^3/\mu\text{L}$ (SD 3.844) with no significant relation with the qualitative screening results (p-value: 0.08). However, when correlated with the RBCs, it was significant (p-value=0.05). The 3 deficient males had low RBCs with low haemoglobin concentration and PCV but normal reticulocyte counts. Platelet counts had no significant correlation with the qualitative screening (p-value: 0.819). In WBCs differential counts the nucleated red blood cells (NRBC) was a prominent feature, appeared in 79.2% of all cases (Table 1). This agreed to the findings of normal level of (NRBC) per 100 white blood cells in cord blood of term non-asphyxiated newborns of (16.5 ± 6.4) .¹⁷

In our subjects, the 3 deficient males had low WBCs with low haemoglobin concentration and PCV in the presence of normal reticulocyte count. This low counts most probably due to the presence of clot that sometimes present in the sample because of the collection procedure.

When correlated with the differential count of the white blood cells, it showed that there were no significant correlation apart from with the metamyelocytes (p-value=0.000) as shown in Table 2.

		Neut	Lymph	Mono	Eosino	Stab	Meta	Baso	NRBC
Deficient subjects	Chi-square	1.202	2.300	1.200	1.734	8.326	16.117	1.453	2.135
	p-value	0.878	0.681	0.878	0.420	0.016	0.000	0.483	0.344

(Neut: Neutrophil, Lymph: Lymphocyte, Mono: Monocyte, Eosino: Eosinophil, Meta: Metamyelocyte, Baso: Basophil, NRBC: Nucleated Red Blood Cell).

Table 2. The relation with the differential blood counts.

		NN	Macro	Polychro	Hypo-micro	Reactive	Hyperseg	Plt. agg	Plt giant
Deficient subjects	Chi-square	0.070	0.410	0.347	0.346	0.674	3.685	1.880	0.141
	p-value	0.965	0.815	0.841	0.841	0.714	0.158	0.391	0.932

(NN: normochromic normocytic, Macro: Macrocytic cells, Polychro: Polychromasia, Hypo-Micro: Hypochromic Microcytic, Reactive: Reactive lymphocyte, Hyperseg: Hypersegmented neutrophil, Plt agg: Platelets aggregation, Plt giant: Platelets giant forms).

Table 3. The relation with the peripheral blood morphology.

There was no significant correlation with the peripheral blood morphology as shown in Table 3.

CONCLUSIONS & RECOMMENDATION

G6PD deficiency is distributed in different tribes among Sudanese population with a percentage of 1.4% among male newborns and 0.9% among female newborns. There were strong relation of the enzyme deficiency and the positive family history of jaundice. The result of this study testifies the importance that initiation of mass neonatal G6PD screening should be considered in the Sudan. A direct rapid and inexpensive screening test "Beutler fluorescent spot test" is recommended for selective screening based on certain criteria. Haemoglobin electrophoresis and molecular techniques such as direct DNA testing and/or sequencing of the G6PD gene, should be introduced for the detection of different variants and genetic abnormalities.

The identification of deficient babies would aid to counsel parents in avoiding exposure of their babies and themselves (if lactating) to oxidizing agents, to watch for jaundice and to bring jaundiced infant to hospital at their earliest. Such measures can also provide an opportunity to start comprehensive educational programs for parents thus avoiding lifelong morbidity of enzyme deficient individuals.

REFERENCES

1. Frank JE. Diagnosis and management of G6PD deficiency. *Am Fam Physician* 2005;72(7):1277-82.
2. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2008;371(9606):64-74.
3. Allison AC. Genetic control of resistance to human malaria. *Curr Opin Immunol* 2009 Oct;21(5):499-505.
4. Beutler E. A comprehensive list of drugs and chemicals that are potentially harmful in G6PD deficiency. *Blood* 1994;84(11):3613-36.
5. Vulliamy T, Beutler E, Luzzatto L. Variants of glucose-6-phosphate dehydrogenase are due to missense mutations spread throughout the coding region of the gene. *Hum Mutat* 1993;2(3):159-67.
6. Luzzatto L. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: from genotype to phenotype. The 32nd world congress of the international society of haematology, October 2008.
7. van Bruggen R, Bautista JM, Petropoulou T, et al. Deletion of leucine 61 in glucose-6-phosphate dehydrogenase leads to chronic nonspherocytic anemia, granulocyte dysfunction, and increased susceptibility to infections. *Blood* 2002;100:1026.
8. Kaplan M, Abramov A. Neonatal hyperbilirubinemia associated with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Sephardic-Jewish neonates: incidence, severity, and the effect of phototherapy. *Pediatrics* 1992;90:401.
9. Watchko JF. Identification of neonates at risk for hazardous hyperbilirubinemia: emerging clinical insights. *Pediatr Clin North Am* 2009;56(3):671-87.
10. Au WY, So JC, Ma SK, et al. Glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficiency and haematopoietic stem cell transplantation in Chinese patients. *Hong Kong Med J* 2009 Jun;15(3 Suppl 3):35-8.
11. Peters AL, Van Noorden CJ. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and malaria: cytochemical detection of heterozygous G6PD deficiency in women. *J Histochem Cytochem* 2009;57(11):1003-11.
12. Beutler, E. The molecular biology of enzymes of erythrocyte metabolism. In: Stamatoyannopoulos G, Nienhus AW, Majerus PW, et al (eds). *The molecular basis of blood disease*, WB Saunders, Philadelphia, 1993.
13. Hsia YE, Miyakawa F, Baltazar J, et al. Frequency of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations in Chinese, Filipinos, and Laotians from Hawaii. *Hum Genet* 1993;92:470.
14. Amini E, Oloumi Z, Ghasemi M, et al. Prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency in newborns. *Iran J Pediatrics* 2006;16(2):189-94.
15. Bayoumi RA, Taha TSM, Saha N. A study of some genetic characteristics of the Fur and Baggara tribes of the Sudan. *Am J Physical Anthropol* 2005;67(4):363-70.
16. Saha N, Samuel APW, Omer A. Inter- and intra-tribal distribution of red cell G6PD phenotypes in Sudan. *Int J Hum Genet* 1983;33(1):15-8.
17. Ghosh B, Mittal S, Kumar S, et al. Prediction of perinatal asphyxia with nucleated red blood cells in cord blood of newborns. *Int J Haematol Obstet* 2003;81(3):267-71.

CARCINOMA OF THE STOMACH IN GROUP OF IRAQI PATIENTS

سرطانة المعدة لدى مجموعة من المرضى العراقيين

Sabeha Al-Bayati, MBCHB, CABM, MRCP, FRCP; Gasim Mohammed, MBCHB, FICM

د. صبيحة البياتي، د. جاسم محمد

ملخص البحث

هدف البحث: تسليط الضوء على بعض الخصائص السكانية، المخبرية والمميزات النسيجية المرضية لحالات سرطان المعدة في العراق.

طرق البحث: أجريت هذه الدراسة الوصفية المقطعية المستعرضة في وحدة التنظير في قسم الطب الباطني بمشفي اليرموك التعليمي خلال الفترة بين 1 أيلول 2005 وحتى 1 أيلول لعام 2006. تم تشخيص حالة 30 مريضاً بوجود سرطان المعدة من خلال التنظير الهضمي العلوي. تم الحصول على خزعات نسيجية للدراسة النسيجية المرضية، كما تم إجراء اختبار اليورياز السريع، كما أخذت عينات دموية لإجراء مجموعة اختبارات المعدة (مستوى مولد الببسين، الغاسترين-17 وتحري أضداد جراثيم الملويات البوابية H.pylori IgG في المصل باختبار ELISA).

النتائج: أظهرت هذه الدراسة أن 77.33% من المرضى أعمارهم تتجاوز 60 سنة (بوسطي 61.73 سنة)، بنسبة ذكور: إناث بلغت 1:2.3. مثل التدخين عامل خطورة هام وخاصة عند الذكور حيث لوحظ عند 56.66% من المرضى. لوحظ أن 53.3% من المرضى يتناولون الأطعمة المحفوظة والمعلبة ضمن نظامهم الغذائي. بينت هذه الدراسة أن السير الاعتيادي للمرضى كان سيئاً مختلاً وغير نوعي، حيث لوحظ سوء الهضم وفقدان الشهية كأكثر التظاهرات المرضية شيوعاً إذ لوحظت عند 60% من المرضى. توضع 76% من الأورام في الثلثين البعيدين للمعدة، فيما كانت جميع الأورام المشخصة (باستثناء حالة واحدة) عبارة عن سرطانة غدية. لوحظ وجود إصابة بجراثيم الملويات البوابية في 66.6% من الحالات، كما تم تشخيص وجود التهاب المعدة ضموري من خلال انخفاض مستوى مولد الببسين I في المصل عند 50% من المرضى.

الاستنتاجات: تعتبر سرطانة المعدة من الحالات الأكثر شيوعاً عند الذكور المدخنين المتقدمين بالسن. يمثل وجود التهاب المعدة ضموري أو إنتان بجراثيم الملويات البوابية أحد عوامل الخطورة في حالات سرطان المعدة.

ABSTRACT

Objective: To highlight some of the demographic, laboratory, and histopathological features of gastric cancer in Iraq.

Methods: This descriptive cross sectional study was performed in the endoscopic unit/department of medicine in Al-Yarmook teaching hospital during the period between the 1st of September 2005 to the 1st of September 2006. Thirty patients diagnosed to have gastric cancer by upper endoscopy were included. Biopsies were taken for histopathological study, and

rapid urease test was done. Also, blood samples were taken for gastric panel test (s. pepsinogen, s. gastrin-17 and ELISA for H. pylori IgG antibodies).

Results: This study revealed that 77.33% of the patients were older than 60 years of age with mean age of was 61.73 with a male:female ratio of 2.3:1. Smoking was a recognizable risk factor especially in male patients seen in 56.66% of the patients. Canned and preserved food was a common eating behavior in about 53.3% of patients. The study revealed that the presentation of the disease is usually insidious and non specific with dyspepsia and anorexia being the most common

*Sabeha Al Bayati, MBCHB, CABM, FRCP, Al Mustansiria College of Medicine, Department of Medicine, Baghdad, Iraq.

E-mail: sabehaalbayati@gmail.com.

*Gasim Mohammed, MBCHB, FICM, Al Yarmook Teaching Hospital, Baghdad, Iraq.

presenting feature seen in 60% of the patients. 76% of the tumors were located in the distal 2/3 of the stomach. All the tumors except one were adenocarcinoma. *Helicobacter pylori* infection was positive in 66.6% of the patients. Atrophic gastritis diagnosed by decrease in serum pepsinogen I level was found in 50% of the patients.

Conclusions: Carcinoma of stomach is more common in old male patients with smoking habit. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection were recognized associated factors.

INTRODUCTION

Carcinoma of stomach is one of the leading causes of cancer-related deaths worldwide; it is the third most common gastrointestinal malignancy (after colorectal and pancreatic cancer).¹ It has a marked geographical variation in incidence being extremely common in China, Japan and parts of south America with a mortality rates reaching 30-40/100 000.^{2,3,4} The incidence of the cancer in UK has fallen in recent years.

Because it is a common problem in certain areas of the world and because its insidious nature of onset that sometimes it is too late when diagnosed, keeping high index of suspicion with developing screening tests that are reliable and easily performed are vital in controlling the disease.⁵⁻⁷

Etiological and risk factors of gastric cancer

-Smoking: Several cohort and case-control studies have shown a 1.5-3.0-fold increase in the risk of gastric cancer among smokers.⁸⁻¹³

-Alcohol intake: A lot of controversy still on the alcohol and gastric cancer, while many researches and textbooks mark alcohol as one of the risk factors for gastric cancer, other researches are inconclusive about this association.^{11,12}

- Long term ingestion of high concentration of nitrates in dried, smoked and salted foods,^{4,11,12,14} the nitrates are thought to be converted into the carcinogenic nitrites by bacteria which may be introduced by ingestion of partially decayed foods which are consumed in

abundance worldwide by the lower socio-economic classes.^{3,15,16} Other dietary factors including deficiency in fresh fruits and vegetables and vitamin C and A.¹

-Autoimmune gastritis (pernicious anemia increases the risk of carcinoma of stomach by 2), an excess risk of gastric carcinoid tumors has also been reported in such patients which may be the result of prolonged acid suppression, and hypergastrinemia.^{3,19} Adenomatous gastric polyps, post gastrectomy (usually after more than 20 years), Menetrier's disease, Familial Adenomatous polyposis, low socio-economic classes, blood group A has higher incidence than blood group O, this may be linked to differences in mucous secretions leading to altered mucosal protection.^{4,20}

WHO has classified *H. pylori* as a carcinogen and epidemiologically linked to gastric adenocarcinoma, however only a small proportion of patients with *H. pylori* develop gastric adenocarcinoma, Gastrojejunostomy.^{4,21-23}

Gastric panel test

IgG ELISA for *H. pylori*: This test is used for the determination of human *H. pylori* IgG antibodies in serum or plasma.

Pepsinogens: Human pepsinogens are proenzymes for the digestive enzyme pepsin originating in the gastric mucosa and are classified biochemically and immunochemically into 2 groups. Their level reflects the morphologic and functional status of the gastric mucosa and they serve as markers of chronic atrophic gastritis which is a precursor of carcinoma of stomach.^{32,33}

Pepsinogen I ELISA test: The sensitivity of this test is 92% and specificity is 90%. A low serum pepsinogen I (<25 mg/l) indicates advanced atrophic gastritis of the corpus mucosa.³⁵⁻³⁷

Pepsinogen II ELISA test: The ratio of concentration of pepsinogen I to pepsinogen II in serum or plasma of normal subjects is about 4:1.^{38,39} PG I/PG II ratio decreases linearly with increasing grade of atrophic gastritis in corpus.⁴⁰ The ratio is <2.5 when the atrophic

gastritis is advanced. When PG I/PG II is decreased, the risk of gastric cancer is increased by 5-folds.⁴¹

Gastrin-17 ELISA test: This test is intended to identify *H. pylori* infected patients who have an advanced atrophic gastritis in the gastric antrum, those patients have an abnormally low serum gastrin-17 and are at an increased risk for gastric cancer and for peptic ulcer disease, on the other hand, abnormally high serum gastrin-17 concentrations can be used as a biomarker of hypo- or achlorhydria and can be seen as a sign of atrophic gastritis which is limited to the gastric corpus.⁴²

This study has been designed to study: the demographic features regarding risk factors, laboratory and histopathological findings of a group of Iraqi patients with gastric cancer, and assess the relationships between some of the risk factors, and compare them with the results obtained in similar other studies. Also to assess the use of gastric panel test as a marker to predict the likelihood of gastric cancer.

METHODS

A descriptive cross sectional study was conducted in the endoscopic unit/department of medicine in Al-Yarmook teaching hospital during the period between the 1st of September 2005 to the 1st of September 2006. From 1500 patients underwent oesophagogastroduodenoscopy, thirty with proved carcinoma of stomach were enrolled in this study, rapid urease test was done immediately at the time of endoscopy, blood samples were taken for gastric panel test.

ELISA test for *H. pylori* IgG antibodies has been used as a serological test for infection with *H. pylori* the test is regarded as: negative when the result is <34 EIU*, borderline when result is 34-42 EIU, and positive when result is >42 EIU. (*EIU= enzyme immuno unit).³¹

ELISA test for pepsinogen I is used as a marker of atrophic gastritis and it is regarded as negative when the result is >50 mg/l (normal gastric mucosa),
- Positive when the result is 25-50 mg/l (mild atrophic gastritis).

- Strong positive when the result is <25 mg/l (severe atrophic gastritis).

Thorough questioning, history taking and clinical examination done to the patients. Patients then sent for ultrasonography and CT scanning looking for secondaries.

Collected data had been summarized and arranged in the form of tables and figures in term of number and frequency. Statistical Chi square test has been used to analyze the data obtained. P-value was considered statistically significant when it is <0.05.

RESULTS

This study had enrolled 30 patients with gastric carcinoma proved by oesophagogastrosocopy (OGD) and histopathological examination of biopsy samples. Their ages ranged from 18–84 years (mean 61.73). 77.34% of the whole sample (22 out of the 30 patients) were older than 60 year-old and 26.66% (8 out of the 30 patients) were younger than 60 year-old.

Regarding gender of the patients included in this study, male patients were 21 (70% of the sample), and female patients were 9 (30% of the sample), with a male to female ratio of 2.3:1. Table 1 shows patients' distribution according to age and sex.

With detailed questioning of patients and history taking we found that all patients were non-alcoholics,

Patients' age group (year-old)	Male		Female	
	No.	%	No.	%
<20	1	3.33	0	0
20-29	0	0	1	3.33
30-39	1	3.33	0	0
40-49	1	3.33	1	3.33
50-59	2	6.66	1	3.33
60-69	7	23.33	3	10
>70	9	30	3	10
Total	21	70	9	30

Table 1. Demographic features of the patients.

56.66% of the patients (17 out of the 30) were smokers, of whom 14 patients (82.3% of the smoker sample) were male patients and 3 patients (17.6%) were females. 43.34% of the patients (13 out of the 30) were non-smokers of whom 7 were males and 6 were females, and we can notice that 14 out of the 21 male patients (66.6%) were smokers and 7 (33.3%) were non-smokers. Table 2 shows patients' distribution according to smoking behavior.

Smoking behavior	Male		Female		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Smoker	14	46.66	3	10	17	56.66
Nonsmoker	7	23.33	6	20	13	43.33
Total	21	70	9	30	30	100

Table 2. Patients' distribution according to smoking behavior.

By specific questioning of patients about certain type of diets that were frequently eaten by them (at least twice weekly) over the last 3 years, we found that 10 patients (33.3%) were concentrating on salted food, 16 patients (53.3%) eat preserved and canned food, and the rest 4 patients (13.3%) eat vegetables and fruits at least twice weekly, non were eating smoked food.

Regarding symptoms that brought the patients' attention, we found that; the commonest presenting complaint was dyspepsia, which was the chief complaint in 12 out of the 30 patients included in the study (40% of the sample), the next most common complaint was anorexia and significant weight loss which was the complaint of 6 patients (20% of the sample), 4 out of the 30 patients (13% of the sample) were complaining of nausea and vomiting, another 4 patients were complaining of hematemesis and melena, 3 patients out of the 30 (10% of the sample) were complaining of abdominal pain, and only 1 patient out of the 30 (3.33% of the sample) was presented with dysphagia.

Regarding family history; non of the patients tested had a family history of GI cancer, 2 of them (6.66% had family history of cancers other than GI cancer (1 of them with liver cancer and the other with pancreatic tumor), the rest 28 patients (93.3% of the sample) had negative family history of cancer.

Endoscopic examination of the patients revealed that 19 patients (63.3% of the sample) had associated gastritis while the rest 11 patients (36.6% of the sample) had no associated gastritis.

Regarding the anatomical site of the tumor as localized by OGD; the main site was the pre-pylorus which was the location of the tumor in 10 patients (33.3% of the sample), 8 patients (26.6% of the sample) had their tumor in the antrum, 5 patients (16.6%) had the tumor in the body of the stomach, 4 patients (13.3%) had the tumor in the cardia and only 3 patients (10%) had the tumor in the fundus. Three out of the 5 patients (10% of the whole sample) whose tumor was in the body, the tumor was in the lesser curvature.

Regarding morphological features of the tumors, 21 out of the 30 patients (70% of the sample) have fungating mass, while the rest 9 patients (30% of the sample) have ulcerative lesion. None have infiltrating lesion.

Histopathologically, 29 out of the 30 patients (96.6% of the sample) have adenocarcinoma of whom 17 patients have well-differentiated tumor and 12 have poorly-differentiated adenocarcinoma. Only 1 out of the 30 patients had lymphoma.

We looked for secondary deposition of the primary gastric tumor by clinical examination, abdominal sonography and CT scanning (although CT scanning was not always feasible), and we found that only 5 out of the 30 patients (16.6% of the sample) had secondary deposition, 2 of them (6.6% of the sample) were in the liver, and 3 of them (10% of the sample) had lymphadenopathy.

Helicobacter pylori was looked for specifically by two tests (rapid urease test and serologically by ELISA). By rapid urease test; 22 out of the 30 patients (73.3% of the sample) were *H. pylori* positive, 8 out of the 30 patients (26.6% of the sample) were *H. pylori* negative. While by ELISA only 20 patients out of the 30 patients (66.6% of the sample) were *H. pylori* positive and 10 out of the 30 patients (33.3% of the sample) were *H. pylori* negative. the study revealed that there is no statistical significance in the difference between the two test

methods used (p -value >0.05). Table 3 shows patients' distribution according to their rapid urease test and ELISA test results for *H. pylori*. Regarding pepsinogen I level, we divided the patients into 3 groups: those with pepsinogen I level <25 mg/l (moderate to severe atrophic gastritis), those with s.pepsinogen I between 25-50 mg/l (mild to moderate atrophic gastritis), and those with pepsinogen I level >50 mg/l (those with normal gastric mucosa). Fifteen out of the 30 patients (50% of the sample) had s.pepsinogen I level >50 mg/l (in the normal range) of whom 66.66% were *H. pylori* positive and 33.33% were *H. pylori* negative. Seven out of the 30 patients (23.3% of the sample) had s.pepsinogen I level in the range 25-50 mg/l, 6 of them (85.7% of those with s.pepsinogen 25-50 mg/l) were *H. pylori* positive, and only 1 of them (14.3%) was *H. pylori* negative. Eight out of the 30 patients included in the study (26.6% of the sample) have s.pepsinogen I <25 mg/l. Four of them (50% of those with s.pepsinogen <25 mg/l) were *H. pylori* positive and the rest 4 patients (50%) were *H. pylori* negative. Table 4 and Table 5 show patients' distribution according to their s.pepsinogen I level and its relation to *H. pylori*. Regarding s.gastrin-17, we examined its level in those who were *H. pylori* positive proved by both ELISA and rapid urease test together whom were 20 patients, and we compared the result with that of the patients who were *H. pylori* negative. Eleven out of the 20 patients (55% of them) have s.gastrin-17 <5 pmol/l, and 9 out of the 20 patients (45% of them) have s.gastrin-17 >5 pmol/l. If we take s.gastrin-17 in all the 30 patients we found that 50% of the patients (15 out of the 30 patients) have s.gastrin-17 <5 pmol/l. The study revealed that there is no statistical significance of s.gastrin-17 in both *H. pylori* positive and negative patients (p -value >0.05)

Test methods used for <i>H. pylori</i>	Positive		Negative	
	No.	%	No.	%
Rapid urease test	22	73.33	8	26.67
ELISA Test	20	66.67	10	33.33

(p -value >0.05)

Table 3. Patients distribution according to rapid urease test and ELISA test for *H. pylori*.

Pepsinogen I level	H. pylori positive		H. pylori negative		regardless of test	
	No.	%	No.	%	No.	%
<25 mg/l	4	13.33	4	13.33	8	26.67
25-50 mg/l	6	20	1	3.33	7	23.33
>50 mg/l	10	33.33	5	16.66	15	50
Total	20	66.67	10	33.33	30	100

(p -value >0.05)

Table 4. Patients distribution according to their pepsinogen I level and its relation to *H. pylori* test.

Gastrin-17	H. pylori positive		H. pylori negative	
	No.	%	No.	%
<5 pmol/L	11	36.67	4	13.33
>5 pmol/L	9	30	6	20
Total	20	66.67	10	33.33

Table 5. The distribution of patients with *H. pylori* positive and negative test according to their gastrin-17 level.

DISCUSSION

Despite the fall in the incidence of gastric cancer in many countries, it remains one of the most important malignant causes of death worldwide with special emphasis in certain areas over the world.

In our study, we tried to highlight certain demographic, laboratory and histopathological criteria of the disease in Iraq.

We found that the disease in male is about as twice as in females which is quite consistent with the figure in the world as reported in many textbooks, articles and studies.^{1,3,44}

Most of patients with gastric cancer in our study (77.33%) were older than 60 years of age and it was less common below the age of 40. In fact most of the universal studies that have been conducted in this subject revealed that the disease incidence is increasing with age.^{44,45} Smoking is one of the old-mentioned risk

factors for gastric cancer, in our study, the patients who used to smoke were greater than non-smokers (56.66% versus 43.34%). Smoking was more common among male patients than females; the ratio between male smokers and non-smokers is 2:1, that is to say that smoking is a factor that needs a lot of attention among male patients with gastric cancer.

In the Hisayama study, smoking was so evident among male patients (83% of male patients with gastric cancer were smokers while only 8% of female patients were smokers).⁴⁴

Mei-Ju chen et al concludes that habitual smokers were found to be at a 3 fold greater risk than non-smokers and even ex-smokers contracted the disease more frequently than those who had never smoked.⁴⁶

In our study, all patients were non-alcohol consumers a fact that can be explained in our country by religious and cultural factors, while other studies showed that alcohol could have a synergistic augmented relationship with smoking but not a significant risk factor alone.⁴⁶

Nutritional factors are widely believed to be critical in carcinogenesis in general and in gastric cancer in particular.⁴⁵ In our study we concentrated 3 types of diets which could be a significant risk for gastric cancer.⁴⁶ We found that most of the patients were consuming preserved (canned) and salted food, and most of them were not taking enough fruits and vegetables as a natural source of vitamins.

In the study of Loreta Strumylaite et al, they found that there was a statistically significant relationship between the risk of gastric cancer and the use of salt added to prepared meal, and this was true even after controlling for smoking, alcohol consumption and family history on cancer.⁴⁵ Also, in this study a significant increase in gastric cancer has been noted in patients eating smoked meat and fish, but none of our patients were eating smoked food regularly. Gastric cancer is known to be one of the hidden cancers with variable presentation and without regular screening it is usually diagnosed

too late.^{1,2} About 60% of patients in our study presented with vague non specific symptoms such as dyspepsia and anorexia, and this highlights the need to keep high index of suspicion to diagnose gastric cancer at an early stage.

Our study failed to support the significance of familial inheritance of gastric cancer among our patients, this may be a result of the small size of the sample.

Regarding the location of the tumour, Kazumasa et al found that most of the tumors were in the distal 2/3 of the stomach,⁴⁷ the result in the Hisayama study were the same as our results with 76% of the tumors were in the distal 2/3 of the stomach.

Most of the tumors were fungating masses easily seen by endoscopy, none was infiltrative. About 16% of the tumors associated with secondary metastasis which reflects delay in diagnosis. Most of the tumors are adenocarcinoma which is quite consistent with the published data. *Helicobacter pylori* was positive in 66-73% of patients with gastric carcinoma according to the type of the test used. If we compare our results with the universal prevalence which is 50-60% we can see it is high in our patients with gastric cancer,⁴⁹⁻⁵³ however, when comparing the results with the prevalence of the infection in Baghdad city, which is about 72%, we found no difference between patients with gastric cancer and the general population.⁵¹ We compared our results with international results of *Helicobacter pylori* prevalence. Although it is well known that low serum pepsinogen I is associated with atrophic gastritis, there is still a lot of debate about the correlation between it and gastric cancer.⁴⁴ While Parsonnet et al reported no significant difference in gastric cancer risk between *Helicobacter pylori* negative subjects with a low serum pepsinogen I level (pepsinogen I <50 ng/ml), and subjects with a normal serum pepsinogen I level (pepsinogen I ≥50 ng/ml); and this is the same as our results which shows 50% of patients with *Helicobacter pylori* negative have serum pepsinogen I level <50 ng/ml and 50% have serum pepsinogen I level ≥50 ng/ml.⁵⁴ While Ohata et al who assessed *Helicobacter pylori* negative subjects found an increased risk of gastric cancer for those with a positive

pepsinogen I test level (serum pepsinogen I ≤ 70 ng/ml) compared with subjects with a negative level.⁵³

In the Hisayama study, a group of *Helicobacter pylori* negative and pepsinogen test positive or strong positive subjects might include *Helicobacter pylori* false negative persons who had been previously infected and true negative persons who suffer from atrophic gastritis caused by various factors other than *Helicobacter pylori* infection, such as smoking and high salt intake.

It shows that regardless of what the *Helicobacter pylori* negative state reflects, the pepsinogen test positive and strong positive state indicates a high risk of developing gastric cancer. Thus it considered the serum pepsinogen test as more useful for screening groups at high risk of developing gastric cancer than for measuring *Helicobacter pylori* seropositivity.⁴⁴ Reduced s.gastrin-17 level was a good marker of atrophic gastritis as it was low in 50% of the patients (in whom s. pepsinogen I level was low also).

CONCLUSIONS

Carcinoma of stomach is more common in old male patients with smoking habit. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection were recognizable associated factors.

REFERENCES

1. Andreoli TE, Carpenter CCJ, Griggs RC, et al. gastric carcinoma. Cecil Essentials of Medicine. Elsevier-Sanudres. 6th ed. 2004. p. 4-5.
2. Kasper DL, Fanci AS, Longo DL, et al. Tumors of the stomach. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16 ed. New York:Mc Crew-Hill;2005. p. 524-7.
3. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. NEJM 1995 July 6;333:32-41.
4. Boon NA, Colledge NR, Brian R. Walker. Tumors of the stomach. Davidson's principles and practice of Medicine 2006; Ed 20th:891-4.
5. Posner MR, Mayer RJ. The use of serologic tumor markers in gastrointestinal malignancies. Hematol Oncol Clin North Am 1994;8:533-53.
6. Pisani P, Oliver WE, Parkin DM, et al. Case-control study of gastric cancer screening in Venezuela. Br J Cancer 1994;69:1102-5.
7. Kurtz R, Sherlock P. The diagnosis of gastric cancer. Semin Oncol 1985;12:11-8.
8. Kabat G, Ng S, Wynder E. Tobacco, alcohol intake, and diet in relation to adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. Cancer Causes Control 1993;4:123-32.
9. Hoshiyama Y, Sasaba T. A case-control study of stomach cancer and its relation to diet, cigarettes, and alcohol consumption in Saitama prefecture, Japan. Cancer Causes Control 1992;3:441-8.
10. Boeing H, Frentzel-Beyme R, Berger M, et al. Case-control study on stomach cancer in germany. Int J Cancer 1991;47:858-64.
11. Nomura A, Grove J, Stemmermann G, et al. A prospective study of stomach cancer and its relation to diet, cigarettes, and alcohol consumption. Cancer Res 1990;50:627-31.
12. Hansson LE, Baron J, Nyren O, et al. Tobacco, alcohol and the risk of gastric cancer; a population-based case-control study in Sweden. Int J Cancer 1994;57:26-31.
13. Kneller R, You W, Chang Y, et al. Cigarette smoking and other risk factors for progression of precancerous stomach lesions. J Nat Cancer Inst 1992;84:1261-6.
14. Trichopoulos D, Ouranos G, Day NE, et al. Diet and cancer of the stomach, a case-control study in Greece. Int J Cancer 1985;36:291-7.
15. Hansson LE, Nyren O, Bergstrom R, et al. Diet and risk factors of stomach cancer: a population based case-control study in Sweden. Int J Cancer 1993;55:181-9.
16. Mirvish SS. The etiology of gastric cancer: intragastric nitrosamide formation and other theories. J Nat Cancer Inst 1983;71:629-47.
17. Brinton L, Gridley G, Hrubec Z, et al. Cancer risk following pernicious anemia. Br J cancer 1989;59:810-3.
18. Hsing AW, Hansson LE, McLaughlin JK, et al. Pernicious anemia and subsequent cancer, a population-based cohort study. Cancer 1993;71:745-50.
19. Harvey RF, Bradshaw MJ, Davidson CM, et al. Multifocal gastric carcinoid tumors, achlorhydria, and hypergastrinemia. Lancet 1985;951-4.
20. Haenszel W, Kurihara M, Locke F, et al. Stomach cancer in Japan. J Nat Cancer Inst 1976;56:265-74.
21. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, et al. Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. N Engl J Med 1991;325:1132-6.

22. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991;325:1127-31.
23. Forman D, Newell DG, Fullerton F, et al. Association between infection with *helicobacter pylori* and risk of gastric cancer; evidence from a progressive investigation. *BMJ* 1991;302:1302-5.
24. Northfield TC, Mendall M, Goggin PC. *Helicobacter pylori* infection, pathophysiology, epidemiology and management. Kluwer academic press;Dordrecht:1994.
25. The eurogast study group, an international association between *helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 1993;341:1359-62.
26. Nightingale T, Gruber J. *Helicobacter* and human cancer. *J Nat Cancer Inst* 1994;86:1505-9.
27. Rudi J, Rudy A, Maiwald M, et al. Direct determination of *Helicobacter pylori* Vac A genotype and Cag A gene in gastric biopsies and relationship to gastrointestinal diseases. *Am J Gastroenterol* 1999;94(6):1525-31.
28. Sipponen P. Long term consequences of gastroduodenal inflammation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1992;4:525-9.
29. Talley NJ, Zinsmeister AR, Weaver A, et al. Gastric adenocarcinoma and *Helicobacter pylori* infection. *J Nat Cancer Inst* 1991;83:1734-9.
30. Forman D. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:48-51.
31. Varis K, Kekki M, Harkonen M, et al. Serum pepsinogen I and serum gastrin in screening of atrophic pangastritis with high risk of gastric cancer. *Scand J Gastroenterol* 1991;186:117-23.
32. Miki K, Ichinose M, Shimizu A, et al. Serum pepsinogens as a screening test of extensive chronic gastritis. *Gastroenterol JPN* 1987;22(2):133-41.
33. Nomura AM, Stemmermann GN, Samloff IM. Serum pepsinogen I as a predictor of stomach cancer. *Ann Intern Med* 1980;93:537-40.
34. Miki K, Ichinose M, Kawamura N, et al. The significance of low serum pepsinogen levels to detect stomach cancer associated with extensive chronic gastritis in Japanese subjects. *J Pn J Cancer Res* 1989;80:111-4.
35. Varis K, Sipponen P, Laxen F, et al. Helsinki Gastritis study Group. Implications of serum pepsinogen I in early endoscopic diagnosis of gastric cancer and dysplasia. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:950-6.
36. Kikuchi S, Wada O, Miki K, et al. Serum pepsinogen as a new marker for gastric carcinoma among young adults. research group on prevention of gastric carcinoma among young adults. *Cancer* 1994;73:2695-702.
37. Samloff IM, Varis K, Ihamaki T, et al. Relationships among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II, and gastric mucosal histology. A study in relatives of patients with pernicious anemia. *Gastroenterology* 1982;83:204-9.
38. Samloff IM, Liebman WM. Cellular localization of the group II pepsinogens in human stomach and duodenum by immunofluorescence. *Gastroenterology* 1973;65:36-42.
39. Miki K, Ichinose M, Ishikawa KB, et al. Clinical application of serum pepsinogen I and II levels for mass screening to detect gastric cancer. *Jpn J Cancer Res* 1993;84:1086-90.
40. Biohit plc pepsinogen II ELISA cat No. 601020.01.
41. Sipponen P, Valle J, Varis K, et al. Fasting levels of serum gastrin in different functional and morphological states of the antro-fundal mucosa. An analysis of 860 subjects. *Scand J Gastroenterol* 1990;25:513-9.
42. Oishi Y, Kiyohara Y, Kubo M, et al. The serum pepsinogen test as a predictor of gastric cancer (The Hisayama study). *Am J Epidemiol* 2006;163:629-37.
43. Strumylaitė L, Žičkutė J, Dudzevičius J, et al. Salt-preserved foods and risk of gastric cancer. *Medicina (Kaunas)* 2006;42(2):164-70.
44. Chen MJ, Chiou YY, Wu DC, et al. Lifestyle habits and gastric cancer in a hospital-based case-control study in Taiwan. *Am J Gastroenterol* 2000;95(11):3242-9.
45. Miki K, Morita M, Sasajima M, et al. Usefulness of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Am J Gastroenterology* 2003;98(4):735-9.
46. Kokkola A, Kosunen T, Puolakkainen P, et al. Spontaneous disappearance of *helicobacter pylori* antibodies in patients with advanced atrophic corpus gastritis. *APMIS* 2003;111:619-24.
47. De figueiredo Soares T, De Magalhães Queiroz DM, Mendes EN. The interrelationship between *helicobacter pylori* vaculating cytotoxin and gastric carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1998;93(10):1841-7.
48. Nomura A, Stemmermann GN, CHyou P, et al. *Helicobacter pylori* and the risk for duodenal and gastric ulceration. *Ann Intern Med* 1994;120:977-81.
49. Abdul Wahab G. Prevalence of *helicobacter pylori* infection in Baghdad citizens and some related variables. A thesis submitted to the scientific council of family

- medicine* 2005;28.
50. Aromaa A, Kosunen T, Knekt P, et al. Circulating anti-*helicobacter pylori* immunoglobulin A antibodies and low serum pepsinogen I level are associated with increased risk of gastric cancer. *Am J Epidemiol* 1996;144(2):142-9.
51. Kürsäd TM, Süleyman A, Mahmut I, et al. *Helicobacter pylori* infection in gastric carcinoma in the Van region of Turkey. *Turkish J Gastroenterol* 1999;10:1-5.
52. Parsonnet J, Samloff IM, Nelson LM, et al. *Helicobacter pylori*, pepsinogen, and risk for gastric adenocarcinoma. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prev* 1993;2:461-6.
53. Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N, et al. Progression of chronic atrophic gastritis associated with *helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer. *Int J Cancer* 2004;109:138-43.

HISTOPATHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL APPROACH FOR CHARACTERIZATION OF UNDIFFERENTIATED MALIGNANT TUMORS

دور الطرق النسيجية المرضية والكيمياء النسيجية المناعية في توصيف الأورام الخبيثة غير المتمايزة

Intisar S. Pity, MD.

د. انتصار بيتي

ملخص البحث

هدف البحث: تحديد دور الكيمياء النسيجية المناعية في توصيف الأورام الخبيثة غير المتمايزة. **طرق البحث:** تم إجراء التلوين الكيميائي النسيجي المناعي IHC بطريقة streptavidin-biotin على شرائح البرافين باستخدام الأضداد وحيدة أو عديدة النسيلة، ومجموعات عمل مصنعة من قبل شركة DAKO الدانماركية. تم تطبيق هذه التقنية على 127 حالة سرطانية مسجلة بكونها أورام خبيثة غير متميزة وذلك خلال فترة 12 شهراً امتدت من تموز 2008 وحتى آب 2009. **النتائج:** توضع أكثرية الأورام الخبيثة غير المتمايزة في السبيل التنفسي (30 حالة بنسبة 23.6%) يليها السبيل المعدي المعوي (25 حالة بنسبة 19.7%)، العقد اللمفاوية (19 حالة بنسبة 14.9%)، العظام والأنسجة الرخوة (19 حالة بنسبة 14.9%)، لوحظ أن 75 حالة من هذه الحالات هي أورام بدئية (بنسبة 82.7%) و 22 حالة هي أورام انتقالية (بنسبة 17.3%). ساعد تطبيق الكيمياء النسيجية المناعية في توصيف 112 حالة (بنسبة 88.2%). احتلت لمفوما لاهودجكن أعلى قائمة التشخيص (21 حالة بنسبة 16.5%) تليها السرطانة الغدية (20 حالة بنسبة 15.7%)، حالات الغرن أو الساركوما (17 حالة بنسبة 13.4%) وأخيراً السرطانة غير المتمايزة الصغيرة (15 حالة بنسبة 11.8%). **الاستنتاجات:** تمثل طرق الكيمياء النسيجية المناعية أداة مفيدة جداً في توصيف الأورام الخبيثة غير المتمايزة.

ABSTRACT

Objective: To determine the role of immunohistochemistry in characterization of undifferentiated malignant tumors.

Methods: Immunohistochemical staining (IHC) performed was Streptavidin-biotin method on paraffin sections, using mono- or polyclonal antibodies and kits manufactured by DAKO corporation (Dako, Denmark A/S). The technique was applied on 127 cancer cases reported as undifferentiated malignant tumors over a 12 month period, from July 2008 to August 2009.

Results: Undifferentiated malignant tumors were more frequently located in the respiratory tract 30 (23.6%), followed by the gastrointestinal tract 25 (19.7%), lymph node 19 (14.9%) and bone/soft tissue

19 (14.9%). Among these, 75 (82.7%) cases were primary and 22 (17.3%) metastatic. Application of immunohistochemistry resulted in characterization of 112 (88.2%) cases. Non-Hodgkin lymphoma 21 (16.5%) was at the top of the diagnosed list followed by adenocarcinoma 20 (15.7%), sarcoma 17 (13.4%), and small undifferentiated carcinoma 15 (11.8%).

Conclusions: Immunohistochemistry is a very helpful tool for characterization of undifferentiated malignant tumors.

INTRODUCTION

Undifferentiated malignant tumors include a diverse group of cancers. On one hand, these tumors include cancers composed of undifferentiated large cells which

*Intisar S. Pity, MD, Department of Histopathology, College of Medicine, University of Duhok, Iraq. E-mail: dani2000fadi@yahoo.com.

are generally, but not always, presenting as a lymph node-based disease and usually suggesting the differential diagnosis of carcinoma, melanoma, or lymphoma.^{1,2} On the other hand, they comprise malignant tumors formed of small to intermediate cells with dark hyperchromatic nuclei and scant or indistinct cytoplasm such as primitive neuroectodermal tumor/Ewing sarcoma family (PNET/Ewing), lymphoma/leukemia, melanoma, neuroendocrine carcinoma, Merkel cell carcinoma, neuroblastoma, medulloblastoma, desmoplastic small round cell tumor (DSRCT), synovial sarcoma, small cell carcinoma (SCC), rhabdomyosarcoma, and others.³⁻⁸

The optimal treatment of patients with malignancy depends on establishing accurate diagnosis by using a combination of clinical, imaging and histopathological data. In undifferentiated malignant tumors, a definitive diagnosis on histopathological grounds alone is often difficult or impossible because of similar morphological appearances.¹⁻¹⁰ Through the identification of specific cellular components, using specific monoclonal or polyclonal antibodies, immunohistochemistry (IHC) has emerged as the most practical adjunct tool to the histo-pathology making accurate diagnosis possible.⁹⁻¹²

However, the complex distribution patterns of many antigens in addition to loss of some differentiation antigens in high grades malignant tumors often necessitate the use of panels of antibodies.⁶⁻²¹

In this prospective analysis, we evaluated the role of immunohistochemistry (IHC) in determining conclusive diagnoses of undifferentiated malignant tumors. The occurrence of these tumors and the way in which they were distributed according to the localization were also evaluated.

METHODS

During a 12 month period, from August 2008 to July 2009, a total of 127 cases were diagnosed as undifferentiated malignant tumors in the department of histopathology, Central Laboratory, Duhok, Iraq. Data including age and site of the tumor were obtained from histopathology request forms. The IHC technique used

was Streptavidin-biotin method on paraffin sections using monoclonal or polyclonal antibodies and kits manufactured by DAKO corporation (Dako Denmark A/S), 3-3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride (DAB) was used as a chromogen, and antigen retrieval was done by microwave (at 750W for 3-10 minutes or at 600W for 5-15 minutes according to the target antigen). Three μ m sections were mounted on poly-L-lysine-coated, positive charged slides (supplied within the Kits), deparaffinized with xylene and blocked for endogenous peroxidase with 3% H₂O₂. The buffer used was Tris-buffered saline (TBS, 0.05 M) and the counterstain was Harris hematoxylin.¹²⁻¹⁷ Appropriate positive controls (tissues definitely known to be positive for the markers taken from our laboratory) and negative controls (using the applied IHC-technique without the primary antibodies) were run in all cases. The primary antibodies used were of rabbit or mouse origin depending on the target antigen. A basic panel of antibodies was applied first with respect to the patient's age, tumor location, and cell pattern, (Table 1).

Then additional antibodies were used for final diagnosis; in lymphoma the antibodies used were Kappa and Lambda immunoglobulin light chains, CD20 and CD79a (Pan B markers), CD2, CD3, CD4, CD8, and CD43 (Pan T markers), CD15 and CD 30 (Hodgkin lymphoma markers). In suspected cases of anaplastic large cell lymphoma (ALCL), CD30 (ki-1), epithelial membrane antigen (EMA) and anaplastic lymphoma kinase-1 (ALK-1) protein were applied. CD10 with the proliferative index Ki67 were used for giving the diagnosis of Burkitt's lymphoma (CD10+, Ki67+ in 100%), CD56 for natural killer (NK)/T-cell lymphoma, CD5, CD23, and cyclinD1 were applied to distinguish Mantle cell lymphoma (CD5+, CD23-, cyclin-D1+) from small cell lymphoma (CD5+, CD23+, cyclin-D1-). In suspected leukemic infiltration, certain markers were applied (CD117, CD13, CD34, and myeloperoxidase).^{12,17-21}

In metastatic tumors, antibodies were applied according to the patient's age, morphological features, and site of the organ involved to exclude primary tumors; cytokeratins (CK) were used together with lymphoid markers to rule out lymphomas in the lymphoid organs,

and CK with glial fibrillary acid protein (GFAP) to rule out high grade astrocytoma in the brain.^{8,12,18,20,22} In the liver, the cytokeratins CAM 5.2 and AE1/AE3 and CD10 were applied to distinguish primary hepatocellular carcinoma (CD10+ which shows a canalicular staining, CAM 5.2+, AE1/AE3-) from metastatic carcinoma (CD10-, CAM 5.2+, AE1/AE3+).^{12,23} Cytokeratins 7 and 20 (CK7 and CK20) were used to predict the site of origin of the primary carcinoma whether colonic (CK20+, CK7-) or gastric (CK7+, CK20+/-).^{8,12} CK7 was also used with lactalbumin for diagnosis of breast carcinoma and with CA-125 for diagnosis of ovarian malignancy.^{7,8,12} Prostate specific antigen (PSA) was applied to confirm a metastatic prostatic adenocarcinoma.²⁴

The immuno profiles used for categorization of malignant blue cell tumor cases included antibodies specific for small cell carcinoma, neuroblastoma, medulloblastoma, Merkel cell carcinoma, rhabdomyosarcoma, DSRCT, and synovial sarcoma (Table 1).

A panel of antibodies, S-100 protein, HMB45 and MelanA was used to confirm the diagnosis of malignant melanomas.^{8,12,25,26} Immunohistochemistry was also applied to differentiate mesothelioma from metastatic

adenocarcinoma by using a panel of antibodies, calretinin, and thrombomodulin, which are positive in mesothelioma and negative in adenocarcinoma.^{8,12, 27}

RESULTS

The diagnosis of undifferentiated malignant tumors was given for 127 cases. Among the specific organs involved, respiratory tract 30 (23.6%) was at the top of the list followed by gastrointestinal tract 25 (19.7%), lymph node and bone/soft tissue 19 (14.9%) each (Table 2). Metastatic tumors formed 17.3% (n=22) of all cases.

Table 3 shows the final histopathological diagnoses. Non-Hodgkin lymphoma was the most frequently identified pathology 21 (16.5%). Of these, 6 (28.6%) were nodal and 15 (71.4%) extranodal (Table 4). Only 2 (9.5%) cases were of T-cell type, one nodal ALK-1+ anaplastic large T cell lymphoma (ALCL) and one nasal natural killer (CD56+) T cell lymphoma. One case was leukemic infiltration of the skin. The remainder 18 (85.7%) cases were B-cell lymphomas: 12 diffuse large, 3 Burkitt's, 1 Mantle cell, 1 small cell lymphoma, and 1 T cell-rich B cell lymphoma.

Type of tumor	Vimentin	S-100	Desmin	CK (pan)	CD99	NSE	NFP	WT1	TTF1	LCA	Actin	HMB45	Chromogr	EMA
Ewing's/PENT	+	+/-	-	-	+	-/+	-/+	-	-	-	-	-	-	+/-
DSRCT	-	-	+	+	+/-	+/-	-	+	-	-	-	-	-	+
Neural tumors	-	+/-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
SCC	-	-	-	+	-	+/-	-	-	+/-	-	-	-	+	+
NEC	-	-	-	+	+/-	+	-	-	-	-	-	-	+	+/-
Rhabdomyo Sa	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Melanoma	+/-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Synovial Sa	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Lymphoma	-	-	-	-	+/-	-	-	-	-	+	-	-	-	+/-
Mesothelioma	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+
Merkel cell Ca	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+
Adeno Ca.	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+

CK: Cytokeratin, NSE: Neuron specific enolase, NFP: Neurofilament protein, WT-1: Wilm's tumor-1, TTF-1: Thyroid transcription factor-1, LCA: Leukocyte common antigen, EMA: Epithelial membrane antigen, DSRCT: Desmoplastic small round cell tumor, SCC: Squamous cell carcinoma, NEC: Neuroendocrine carcinoma, Sa: Sarcoma, Ca: Carcinoma.

Table 1. Immunohistochemical staining of undifferentiated malignant tumors (1-12).

Organ/tissue	Number	Percentage
Respiratory tract	30	23.6
Gastrointestinal tract	25	19.7
Lymphoid tissue *	19	14.9 (*Including 2 cases of bone marrow)
Bone/Soft tissue	19	14.9
Female genital tract	7	5.5
Central nervous system	6	4.7
Male genital tract	4	3.1
Eye	4	3.1
Skin	4	3.1
Kidney	3	2.4
Adrenal	2	1.6
Breast	2	1.6
Bladder	1	0.8
Ear	1	0.8

Table 2. Distribution of the study cases on the basis of location.

Morphology	Number	Percentage	Comments
Lymphoma/leukemia	21	16.5	*Five pharyngeal carcinoma were primary and 2 metastatic in cervical lymph nodes
Adenocarcinoma	20	15.7	
Sarcoma	17	13.4	
Small cell carcinoma	15	11.8	
Nasopharyngeal carcinoma	7*	5.5	
Neuroendocrine carcinoma	7	5.5	
Squamous cell carcinoma	5	3.9	
Neuroblastoma	4	3.1	**Wilm's, GBM (Glioblastoma multiforme) and DSRCT (Desmoplastic small round cell tumor)
Malignant melanoma	3	2.4	
Mesothelioma	3	2.4	
Merkel cell carcinoma	3	2.4	
Retinoblastoma	2	1.6	
Medulloblastoma	2	1.6	
Miscellaneous	3**	9.4	
Uncertain	15	11.8	

Table 3. Distribution of the study cases on the basis of morphology.

Poorly differentiated adenocarcinoma (CK+, carcinoembryonic antigen "CEA"+, and CD45-) was the second most frequently identified pathology 20 (15.7%), Of these, 12 were primary and 8 metastatic (Table 5).

As shown in Table 6, sarcomas 17 (13.4%) were classified as Ewing's/PNET 10 (58.8%) and embryonal

rhabdomyosarcoma 3 (17.6%). The remainder 4 included round cell variant of liposarcoma, monophasic synovial sarcoma, osteogenic sarcoma, and malignant peripheral nerve sheath tumor.

The diagnosis of small cell carcinoma was given in 15 (11.8%) cases, 10 primary and 5 metastatic (Table 7).

Organ/tissue	No.	%	Comments
Lymph node	6	28.6	*One case is leukemic infiltration ** Colon, sinonasal, small intestine, liver, testis, ovary, bone, bone marrow, and breast
Skin	2*	9.5	
Stomach	2	9.5	
Salivary gland	2	9.5	
Others	9**	42.9	

Table 4. Distribution of lymphoma/leukemia cases on the basis of site (n=21).

Type	Organ/tissue	Number (%)
Primary (n=12)	Stomach	5 (25)
	Colon	3 (15)
	Prostate	2 (10)
	Others	2 (10) (Lung and skin)
Metastatic (n=8)	Lymph node and BM	5 (25)
	Pleura	2 (10)
	Bone	1 (5)

Table 5. Distribution of adenocarcinoma cases on the basis of site (n=20).

Type	%	Comments
Ewing's/PNET	10 (58.8)	*8 extra-skeletal (2 thigh, 1 retroperitoneum, 1 shoulder, 1 central nervous system, 1 eye, and 2 metastatic in lymph node and bone)
- Extra skeletal	8*	
- Skeletal	2**	
Rhabdomyosarcoma	3 (17.6)	** Vertebra and pelvis
Others***	4 (23.6)	*** Others: liposarcoma (round cell variant), monophasic synovial sarcoma, osteogenic sarcoma, and MPNST*

Table 6. Distribution of sarcoma cases (n=17).

Undifferentiated nasopharyngeal carcinoma was seen in 7 (5.5%) cases and neuroendocrine carcinoma in other 7 (5.5%) cases. Neuroblastoma was identified in 4 (3.1%) cases (adrenal, renal, sinonasal, and metastatic cervical LN). Retinoblastoma was found in 2 cases in the eye, one almost completely calcified leaving a peripheral rim of malignant blue cells and the other formed a big mass involving the eye and extending to the periobital region making the diagnosis by H&E impossible. Two cases of medulloblastoma were diagnosed in the cerebellum; one seeding via the cerebrospinal fluid down to the lower vertebrae and the

Type	Site	Number (%)
Primary (10)	Sinonasal	5 (33.3)
	Larynx	3 (20)
	Lung	2 (13.3)
Metastatic (5)	Lymph node	3 (20)
	Others*	2 (13.3) (*Pleura and liver)

Table 7. Distribution of small cell carcinoma cases (n=15).

other was so undifferentiated making the differentiation from Glioblastoma multiforme (GBM), PNET, and metastatic carcinoma very difficult.

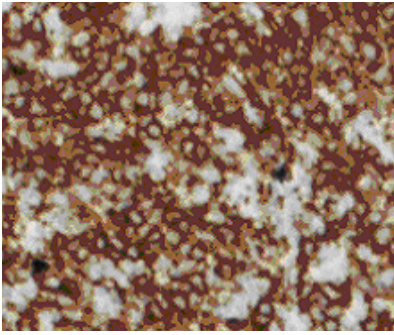


Figure 1. CD79a positivity in B cell lymphoma.

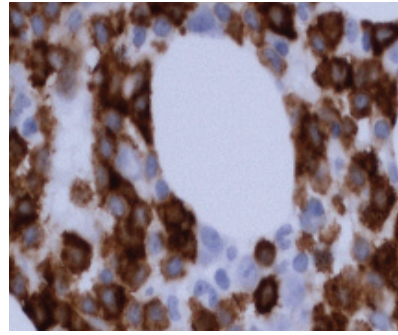


Figure 2. CD20 positivity in B cell lymphoma.

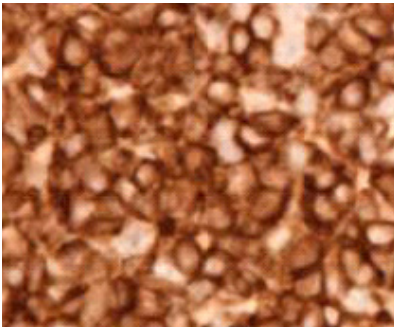


Figure 3. CD45 (LCA) positivity in T-cell lymphoma.

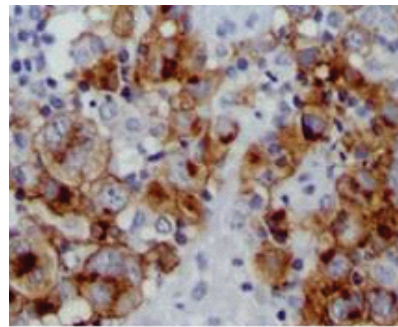


Figure 4. CD30 positivity in anaplastic T-cell lymphoma.

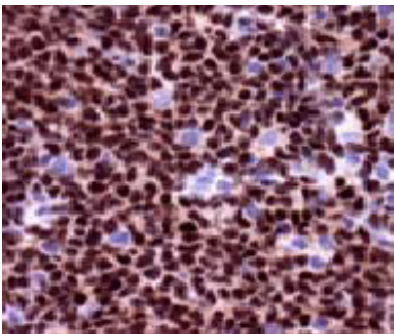


Figure 5. Nuclear positivity for cyclin-D1 in mantle cell lymphoma.

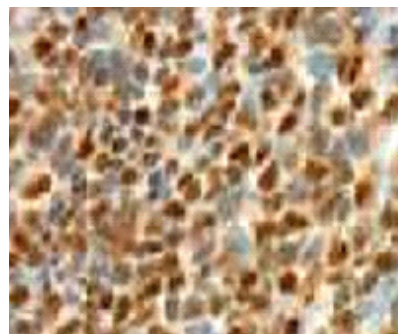


Figure 6. Nuclear positivity of Myo-D1 in embryonal rhabdomyosarcoma.

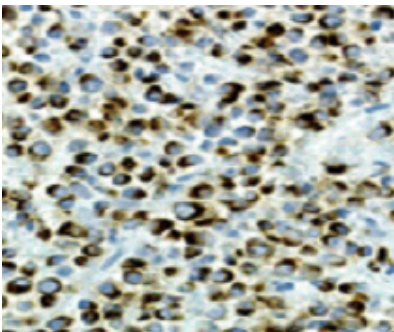


Figure 7. Cytoplasmic staining for CK 20 in Merkel cell tumor.

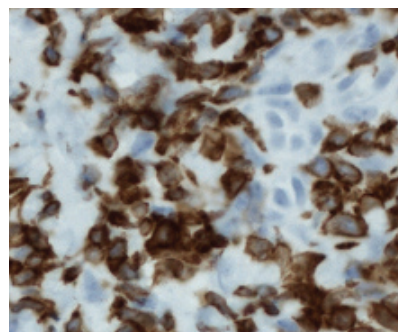


Figure 8. Cytoplasmic positivity for HMB45 in melanoma.

The diagnosis of melanoma was given for 3 cases in the rectum, nose, and inguinal LN. Mesothelioma was diagnosed in other 3 cases, 2 pleural and 1 mesenteric, and Merkel cell carcinoma was also seen in 3 cases in the skin, lymph node, and kidney.

Poorly differentiated squamous cell carcinoma was diagnosed in 5 (3.9%) cases. There were 1 extrarenal monophasic wilm's tumor, 1 cerebellar GBM, and 1 abdominal DSRCT.

In 15 (11.8%) cases, the diagnosis was given as malignancy of uncertain origin after application of extensive panels of antibodies.

DISCUSSION

This study indicated that Non-Hodgkin lymphoma (16.5%) was at the top of the diagnosed undifferentiated malignant tumors; we demonstrated that the positive rate of IHC in lymphoma is much higher than carcinoma in this study. This finding is correlated with that reported by some authors^{20,21} but higher than 5.2% reported by Zubair and his colleagues.⁸ We also found a high rate of B cell types of non-Hodgkin lymphoma (90.5%). Therefore it is suggested that IHC clearly characterizes undifferentiated malignant round cell tumors especially in difficult and challenging cases of non-Hodgkin lymphoma.

Adenocarcinomas of various organs (including the breast) comprise a large chunk of malignant tumors. In the present study, only 20 cases challenged the routine histopathological diagnosis. These cases were represented as a very little or crushed material of tru-cut or endoscopic biopsy specimens.

An important application of IHC is to detect and characterize micrometastases.^{8,19,20} In the current study, definite diagnosis was given in 22 (17.3%) metastatic undifferentiated malignant tumors, 4 cases were microscopical metastases. This finding proves the benefit of IHC for determination of the primary origin in micrometastasis.

On the basis of immunohistochemical analysis, using panels of antibodies, malignant blue cell tumors were

accurately diagnosed and subcategorized into EWS/PNETs, neuroblastoma, embryonal rhabdomyosarcoma, DSRCT, synovial sarcoma, and Merkel cell carcinoma, and extremely helpful for the diagnosis of 15 cases of small undifferentiated carcinoma. Again IHC was of great help in giving the diagnosis of 7 cases of neuroendocrine carcinomas which comprise another diverse category often presents difficulties in diagnosis.

Immunostaining performed in the form of a panel of antibodies including S-100 protein, HMB45 and MelanA resulted in accurate diagnosis of 3 cases of malignant melanoma.

In the current study, IHC was also essential to confirm the diagnosis of 3 cases of mesothelioma and to exclude metastatic adenocarcinoma in the pleura and mesentery.

Application of extensive panels of antibodies in the current study resulted in definite diagnosis of 88.2% of undifferentiated malignant tumors. Site and distribution patterns of immuno-staining whether nuclear, cytoplasmic, membranous, or any combination, were of great importance for final diagnosis. For example, almost all lymphoma markers produce cell membrane (+/- cytoplasmic) staining (Figures 1, 2, 3 and 4); EMA, and CD99 are membranous; Wilm's tumor1 (WT-1), thyroid transcription factor1 (TTF-1), cyclin-D1 and myoD-1 are nuclear (Figures 5 and 6); S-100 protein is nuclear (+/- cytoplasmic), only cytoplasmic is nonspecific; CK, GFAP, HMB45, and Neurofilament protein (NFP) are cytoplasmic, (Figures 7 and 8).^{8,19,21,28}

The most interesting finding in this study is accurate characterization of undifferentiated malignant tumors in uncommon locations like melanoma in the rectum and the nose, Merkel cell carcinoma in the kidney and lymph node, leukemic infiltration in the skin, and monophasic synovial sarcoma near the tarsal bones of the foot.

A definitive diagnosis was not possible in 11.8% of cases, probably due to limitations of the technique, antigen changes during tissue fixation or true absence of cellular differentiation. However, we should keep in mind that this study is only definitive and a small

sample sized research.

CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS

Immunohistochemistry is very useful for accurate characterization of undifferentiated malignant tumors especially in difficult and challenging cases, whereas in some cases even after application of extensive panels of antibodies, diagnosis may still be problematic because of the presence of overlapping morphologic and immunophenotypic features. In such cases, molecular techniques may enable the pathologist to achieve the goal.

REFERENCES

1. Gatter KC, Alcock C, Heryet A, et al. The differential diagnosis of routinely processed anaplastic tumors using monoclonal antibodies. *Am J Clin Path* 1984;82(1):33-43.
2. Delellis RA, Dayal Y. The role of immunohistochemistry in the diagnosis of poorly differentiated malignant neoplasms. *Semin Oncol* 1987;14(2):173-92.
3. Sebire NJ, Gibson S, Rampling D, et al. Immunohistochemical findings in embryonal small round cell tumors with molecular diagnostic confirmation. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2005;13(1):1-6.
4. Halliday BE, Slagel DD, Elsheikh TE, et al. Diagnostic utility of MIC-2 immunocytochemical staining in the differential diagnosis of small blue cell tumors. *Diagn Cytopathol* 1998;19(6):410-6.
5. Tulunay O, Beduk Y, Yalcinkaya A, et al. A retroperitoneal/omental tumor with characteristics of Ewing's sarcoma/peripheral primitive neuroectodermal tumor (EWS/pPNET) and desmoplastic small round cell tumor (DSRCT) with unique pathologic and immunohistochemical features, presented as a renal tumor. *The Internet Journal of Pathology* 2009;8(2):1-3.
6. Abdirad A, Shafie E. Immunohistochemical differential diagnosis of Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumors (ES/PNET) and rhabdomyosarcomas with small round cells: A report of 87 cases. *Electronic Journal of Pathology and Histology* 2003;9(2):1-8.
7. Lakhtakia CR, Nema BSK. Immunophenotyping of tumours. *MJAFI* 2008;64:16-20.
8. Ahmad Z, Azad NS, Bhurgari Y. Significance of immunohistochemistry in accurate characterization of malignant tumors. www.ayubmed.edu.pk/JAMC/PAST/18-2/zubair.pdf.
9. Chan JK. Advances in immunohistochemistry: impact on surgical pathology practice. *Semin Diagn Pathol* 2000;17(3):170-7.
10. Slapak CA, Kufe DW. Principles of cancer therapy. In: Isselbacher KJ, Braunvald E, Wilson JD, et al. (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 13th ed. Vol 2, McGraw-Hill, Inc; 1994. p. 1826-40.
11. Raab SS. Cost effectiveness analysis in pathology. *Clin Lab Med* 1999;19(4):757-71.
12. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9th ed. Vol. I. New York: Mosby; 2004. p. 45-63.
13. Taylor CR. The total test approach to standardization of immunohistochemistry. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124(7):945-51.
14. William JH, Mephram BL, Wright DH. Tissue preparation for immunocytochemistry. *J Clin Pathol* 1997;50(5):422-8.
15. Hsu SM, Raine L, Fanger H. Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. *J Histochem Cytochem* 1981;29(4):577-80.
16. Shi SR, Cote RJ, Taylor CR. Antigen retrieval techniques: current perspectives. *J Histochem Cytochem* 2001;49:931-7.
17. Chan JKC, Banks PM, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms proposed by the International Lymphoma Study Group. A summary version. *Am J Clin Pathol* 1995;103:543-60.
18. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. Tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, pathology and genetics. *World Health Organization classification of tumors*, Lyon IARC Press, 2001.
19. Bianchini WA, Altemani AM, Paschoal JR. Undifferentiated head and neck tumors: the contribution of immunohistochemical technique to differential diagnosis. *Sao Paulo Med J* 2003;121(6):244-7.
20. Coindre JM, Tanguy F, Merlfo JP, et al. The value of immunohistological techniques in undifferentiated cancers. *Tumori* 1986;72(6):539-44.
21. Gatter KC, Alcock C, Heryet A, et al. Clinical importance of analyzing malignant tumours of uncertain

- origin with immunohistological techniques. *Lancet* 1985;1(8441):1302-5.
22. Kleihues P, Davis RL, Ohgaki H, et al. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the nervous system. Lyon, IARC Press; 2000. p. 22-6.
23. Johnson DE, Herndier BG, Medeiros LJ, et al. The diagnostic utility of the keratin profiles of hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1988;12:187-97.
24. Papsidero LD, Croghan CA, Asirwattham J, et al. Immunohistochemical demonstration of Prostate Specific Antigen in metastases with the use of monoclonal antibody. *Am J Pathol* 1985;121(3):451-4.
25. Yaziji H, Gown AM. Immunohistochemical markers of melanocytic tumors. *Int J Surg Pathol* 2003;11:11-5.
26. Norhafizah M, Mustafa WMBW, Sabariah AR, et al. Mucosal malignant melanoma of the maxillary sinus. *Med J Malaysia* 2010;65(3):211-3.
27. Chu PG, Weiss LM. Expression of cytokeratin 5/6 in epithelial neoplasms: An immunohistochemical study of 509 cases. *Mod Pathol* 2002;15(1):6-10.
28. Adisa AO, Oluwasola AO, Adeyemi BF, et al. Immunohistochemical analysis of undifferentiated and poorly-differentiated head and neck malignancies at a tertiary hospital in Nigeria. *Head Neck Oncol* 2010;2:33-40.

THE ORIGIN AND CHARACTERISTICS OF THE CELLS WITH TAILS IN CUTANEOUS LEISHMANIA

أصل وخصائص الخلايا المذيلة في اللاشمانيا الجلدية

Mohammed Wael Daboul, D.D.S, MSc

د. محمد وائل دعبول

ABSTRACT

Objective: Cutaneous leishmania attacks the epithelium and the derm. It causes a dirty ulcer filled with cells and dead tissues, in addition to fluids and the defending cells represented by macrophages, leukocytes, lymphocytes and plasma cells. The parasite components are also present. Previously, all small monocytes taken from the leishmaniasis lesion and seen by the microscope were classified under the categories of lymphocytes or plasma cells. The purpose of this work was to apply an intense microscopic study to the lymphocytes found in cutaneous leishmania and to reclassify them. When a distinct cell is identified, the origin of this cell is to be defined and then, its role in cutaneous leishmania is to be declared.

Methods: The studied sample consisted of 50 patients, males and females infected with cutaneous leishmania. In this study, microscopic slides were prepared from the secretion coming from the skin lesion and stained for the direct smear with wright stain. As for the histological samples, they were stained with Heamatoxilin-Eosin (HE) stain and later, with LCA stain (which is an immuno-chemical stain specific for lymphocytes) and CD3 (an immuno-chemical stain specific for T-lymphocytes). A comparative cytomorphologic study was conducted to those mononuclear cells presented with cytoplasmic protrusion, among the different preparations, with the different staining methods, in order to confirm any morphological similarities among those presented cells within the different preparations. Microscopic photos were taken for results confirmation of those presumed cells.

Results: The study revealed that three cell types are present: the first is the classical lymphocytes, which were present in 50/50 of the specimens prepared. The second was the plasma cells, though their concentration in the specimens was low when compared to the first type of cells; they were present in 50/50 cases of the prepared samples as well. The third was the mononuclear cell, which looks like the lymphocytes with a cytoplasmic protrusion erupting out as a tail in shape. The tail appeared in different length among those cells. Those cells were present in 49/50 of the specimen studied. The immunohistochemical stains for the lymphocytes in general (LCA), proved that both the normal lymphocytes and the monocytes with the cytoplasmic protrusion were present in the smear. Both cells accepted the CD3 stain, which is a specific stain for T-lymphocytes. Similarities in cytomorphology were recognized among the mononuclear cells (with tails) when stained by the different staining procedures.

Conclusions: In 98% of the studied cases, the existence of a new pattern of cells which look like lymphocytes with a cytoplasmic protrusion was proved. This protrusion may increase in length, leading to a tail appearance. These types of cells were positive for both the LCA and CD3 stains which are specific for the lymphocytes and the T-type of lymphocytes respectively. This concludes that those cells -under study- are derived from the T-lymphocytes.

*Mohammed Wael Daboul, D.D.S, MSc Biology, MT (ASCP), Laboratory Medicine Specialist, Syria. E-mail: idaboul@scs-net.org

ملخص البحث

تشبه اللمفاويات مع وجود تأنف هيوولي قد يتناول أحيانا ليبيدي شكل الذيل. ظهرت هذه الخلايا آخذةً للتون المناعي (LCA) الخاص بالخلايا اللمفاوية والتون المناعي (CD3) الخاص بالخلايا اللمفاوية التائية حصرياً مما يدل على أن هذه الخلايا هي خلايا لمفاوية تائية المنشأ.

مقدمة

اللايشمانيا الجلدية هي مرض ذو منشأ طفيلي يصيب الأنسجة الجلدية عند الإنسان¹ يتظاهر سريرياً بأعراض تبتدئ بظهور إحممرار التهابي خفيف على سطح الجلد عند اللدغ قد لا يثير الانتباه.² وبعد فترة حضانة تستمر لعدة أسابيع تتمايز الأعراض بشكل واضح متظاهرةً بنقرح جلدي مع زوال جزء من البشرة ونز لعصارة متقيحة بحيث تظهر الآفة بشكل فوهة البركان وتتوسع هذه الآفة لعدة أشهر حتى تصل إلى أبعاد تقارب 2-4 سم، ومن ثم يتبع ذلك مع تقدم الآفة تراجع في حجم الأذنية وتندب ليفي ينتهي بعد سنة أو أكثر بظهور ندبة دائمة.³ تتجم هذه الآفة عن طفيلي يتراوح حجمه بين 2-10 ميكرون وهو ذو شكلين: الأول هو الشكل الممشوق وهو الشكل الذي به تبدأ الأذنية حيث تقوم الفراشة الحاملة لهذا الطفيلي (Sand fly) بلدغ الجلد فيندفع هذا الطفيلي الحامل للذيل تحت الجلد لتبدأ الإصابة.⁴ والثاني هو الشكل اللايشماني الذي يرى في أنسجة الجلد المصابة بعد أن يزول الذيل من الشكل الممشوق ويتم ابتلاعه من قبل الخلايا البالعة في الجلد حيث يتكاثر في هيولها معطياً الشكل الكروي أو المغزلي وفي داخله ترى نواة صغيرة وجسيم حركي (kinetoplast).^{5,1}

إن ما يقارب من ثلاثمائة وخمسون مليون إنسان في العالم هم معرضون للإصابة باللايشمانيا،⁶ إضافةً إلى أن الإصابات بهذا المرض هي في ازدياد سنوياً الأمر الذي ينبغي أن يلفت أنظار المهتمين بالأمراض الوبائية.

مجهرياً: تتراقف الآفة منذ المراحل المبكرة لظهورها مع وجود الخلايا البالعة الحاملة للأشكال اللايشمانية في داخلها إضافةً إلى بعض الخلايا اللمفاوية والمصورية المتناثرة بينها والتي تتنامى وتتزايد في عددها مع تطور الآفة. ومع مرور أشهر على الأذنية يحصل تراجع تدريجي في عدد الأشكال اللايشمانية والبالعات التي تحتويها مبقيةً على آفة حبيبية مكونة من خلايا لمفاوية وخلايا أشباه البشرة وخلايا عرطلية متعددة النوى.^{1,3,5}

إن المراقب للمظهر المجهرى للآفة يلاحظ أن العامل المشترك في المراحل المختلفة لتقدم الآفة هو تواجد الخلايا اللمفاوية والمصورية في جميع هذه المراحل وإن اختلف تركيزها في المحضرات تبعاً لتقدم الحالة

هدف البحث: تصيب اللايشمانيا الجلدية البشرة والأدمة من الجلد وتتسبب بتشكيل قرحة قذرة تمتلئ بالخلايا والنسج المتموتة إضافةً إلى السوائل البينية والخلايا الدفاعية متمثلةً بالخلايا البالعة الكبيرة بأنواعها، المفصصات، اللمفاويات والخلايا المصورية بالإضافة إلى المكتنفات ذات المنشأ الطفيلي. لقد صنف جميع الخلايا أحادية النواة الصغيرة المشاهدة في محضرات اللايشمانيا الجلدية في الدراسات والأبحاث السابقة تحت عنوان الخلايا اللمفاوية أو المصورية. يهدف هذا البحث إلى إجراء دراسة مجهرية أعمق للخلايا اللمفاوية المشاهدة في اللايشمانيا الجلدية وإعادة تصنيفها، والعمل عند اكتشاف خلايا متميزة على تحديد هوية هذه الخلايا من حيث أصلها ومن ثم الاستدلال على الدور الذي تؤديه في حالة اللايشمانيا الجلدية.

طرق البحث: تتألف العينة المدروسة من خمسين مريضاً ومريضة لديهم إصابات باللايشمانيا الجلدية. لجأ في هذه الدراسة إلى أخذ عينات مجهرية من مفرزات الإصابة الجلدية حيث تم تلوين المحضرات المباشرة بتلونين رايت وتلونين المحضرات النسيجية بتلونين هيماتوكسيلين-إيوزين، ومن ثم تلوين LCA المناعي الخاص بالخلايا اللمفاوية عموماً وتلونين CD3 المناعي الخاص بالخلايا اللمفاوية التائية حصراً. أجريت دراسة مجهرية شكلية مقارنة للخلايا أحادية النواة ذات التأنف الهيوولي بين المحضرات المختلفة وبمختلف أنواع التلون المستخدمة من أجل التأكد من وجود تشابه أو تطابق شكلي مجهرى بين أصناف هذه الخلايا في المحضرات المختلفة، كما تم إجراء تصوير مجهرى لهذه الخلايا بهدف توثيق النتائج.

النتائج: أظهرت الدراسة وجود ثلاثة أنواع من الخلايا: الأولى هي الخلية اللمفاوية حيث تواجدت في 50/50 من المحضرات المدروسة. والثانية هي الخلية المصورية الافتراضية حيث ظهرت متواجدة في 50/50 من المحضرات المدروسة، إلا أن تركيزها ضمن المحضر الواحد كان قليلاً بالمقارنة مع النوع الأول. والثالثة هي خلية أحادية النواة تشبه اللمفاويات التقليدية يظهر من الهيوولي تأنف هيوولي بشكل ذيل يختلف طوله بين هذه الخلايا المختلفة وتتواجد هذه الخلايا في 50/49 من المحضرات المدروسة. أثبتت طرق التلون المناعية للخلايا اللمفاوية عموماً (LCA) تواجد الخلايا المستديرة اللمفاوية إضافةً إلى رؤية الخلايا المؤنفة القطبية حيث أخذت كلتا الخليتين الملون المناعي الخاص. كما أظهرت طرق التلون المناعية (CD3) الخاصة باللمفاويات التائية حصراً وجود الخلايا المكورة اللمفاوية ملونة مناعياً كما تمت رؤية الخلايا المؤنفة ذات الذيل آخذةً التلون المناعي. وقد كان هنالك تطابق مجهرى في شكل الخلايا أحادية النواة (ذات الذيل) بين مختلف أنواع التلون.

الاستنتاجات: لوحظ في 98% من الحالات المدروسة من اللطاخات المأخوذة من موقع الإصابة باللايشمانيا الجلدية وجود نموذج من الخلايا

بطرق التلوين السابقة إجراء اقتطاع نسيجي لجزء من مكتشفات الآفة ومن ثم تلوينها بالملونات النسيجية: تلوين هيماتوكسيلين إيوزين، تلوين LCA المناعي الخاص بالخلايا اللمفاوية عموماً، تلوين CD3 المناعي الخاص بالخلايا اللمفاوية التائية حصراً، وذلك للمحضرات الثلاث.

تم الاستعانة بالتصوير المجهرى لتصوير الخلايا أحادية النوى (اللمفاوية) المفترضة ومن ثم لجأ إلى تصنيف هذه الخلايا استناداً للتنوع الشكلي المجهرى لها وفقاً لتكرار رؤيتها بين المحضرات المختلفة في جدول خاص.

جرت دراسة مقارنة للخلايا اللمفاوية أحادية النواة المفترضة والتي أبدت شكلياً بروزاً هيوياً (ذات الذيل)، تمت مقارنة هذه الخلايا بين المحضرات المختلفة الملونة بتلوين رايت، كما تمت دراسة مقارنة أخرى لهذه الخلايا ذات الذيل الملاحظة في تلوين رايت بالخلايا المشابهة لها التي لوحظت في المحضرات الملونة بتلوين الهيماتوكسيلين إيوزين. كما أجريت دراسة مقارنة ثالثة لهذه الخلايا بمشابهاتها والتي تم تلوينها بكلتا الطريقتين المناعيتين (LCA و CD3). كما تمت دراسة مقارنة رابعة بين الخلايا أحادية النواة (ذات الذيل) الملاحظة بطريقة التلوين المناعية للخلايا اللمفاوية (LCA) مقارنة بالخلايا ذات الذيل التي تلونت بالطريقة المناعية الملونة للمفاويات التائية حصراً (CD3). تم تدوين النتائج في جدول ثانٍ خاص. ورغم علمنا بأهمية الشاهد السلبى في الدراسة، إلا أن معرفتنا بأن العينة المأخوذة من الآفات الجلدية للآشمانيا هي عبارة عن العصار (النتحة) التي تتكون كما هو معلوم من جميع العناصر والمكتشفات الحيوية التي تتواجد في الدم الوريدي ولكن ضمن تراكيز أو كثافات مختلفة بما فيها الكريات الحمراء والبيضاء بأصنافها المعتدلات والحمضات والأسسات والخلايا اللمفاوية ووحيدات النوى. إضافة إلى ذلك ترى الخلايا البالعة الكبيرة متعددة النوى ونادراً ما ترى الخلايا المصورة للليف. باستثناء ذلك لا توجد أي أشكال خلوية أخرى متوقعة في هذه العصار. وبما أن جميع هذه الأشكال الخلوية هي أشكال مألوفة ومميزة ومحددة لا يمكن أن تخطئها عين أي خبير في الدمويات، وبما أننا نتكلم في دراستنا عن الخلايا اللمفاوية أحادية النوى فقد اكتفيت بصورة للطاحة دموية تحتوي خلايا لمفاوية باعتبارها الوحيدة الأكثر شبهاً بالخلايا قيد الدراسة وذلك بهدف المقارنة والتمييز (صورة 8).

النتائج

يظهر الجدول 1 مقدار تواجد الخلايا أحادية النوى (شبيهة اللمفاوية) المرئية في المحضرات المباشرة الملونة بتلوين رايت وفقاً للتنوع الشكلي لهذه الخلايا، أما الجدول 2 فيظهر نتائج الدراسة التي تمت فيها المقارنة الشكلية المجهرية للخلايا المؤنفة (ذات الذيل) بين مختلف أشكال التلوين

المرضية. تعتبر الخلايا اللمفاوية والمصورية ذات منشأ مشترك واحد، فالخلايا اللمفاوية هي أصل كل من الخلايا اللمفاوية التائية والخلايا اللمفاوية البائية. تتحول الخلايا البائية عندما تتمايز بعد تحريضها من قبل العوامل الممرضة ويتأثر من الخلايا اللمفاوية التائية والبالعات إلى خلايا مفرزة للأجسام الضدية تسمى بالخلايا المصورية Plasma cells⁷. لا يمكن تمييز الخلايا البائية من الخلايا التائية في المحضرات المجهرية الملونة بالتلوين العادي كالهيماتوكسيلين إيوزين أو تلوين رايت فهي تبدو خلية أحادية النواة ذات شكل كروي حجمها 8-10 ميكرون،⁸ تحتل النواة ذات الكروماتين القاتم فيها معظم حجم الخلية. أما الخلايا المصورية فتبدي مجهرياً بعض التمايز وذلك بأن نواتها تأخذ تموضعاً قطبياً وتصبح مجاورة لجدار الخلية مما يتيح إمكانية تمييز هذه الخلية مجهرياً بطرق التلوين التقليدية.

تهدف هذه الدراسة إلى تحري تلك الخلايا اللمفاوية (أحادية النواة) وأشكالها التي تبدو عليها تحت المجهر وذلك باستخدام تلوين رايت للمحضرات المباشرة واستخدام تلوين الهيماتوكسيلين إيوزين للمحضرات النسيجية خلال المراحل المختلفة لترقي الآفة المرضية للآشمانيا الجلدية ودراسة أية تغيرات شكلية تطرأ على هذه الخلايا.

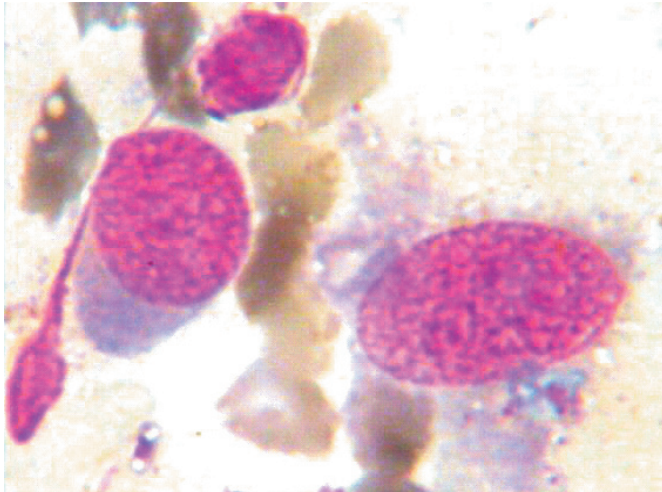
يتم اللجوء إلى طرق التلوين المناعية في حال ظهور أية تغيرات شكلية في تلك الخلايا اللمفاوية (أحادية النواة) وذلك لتمييز الأصول الخلوية وتحديد وتأكيد هوية هذه الخلايا من حيث منشأها.

طرق البحث

تم اختيار العينات من المرضى المحالين من قبل استشاري الأمراض الجلدية الذين شخّصت إصاباتهم سريراً بالآشمانيا الجلدية. تمت الدراسة على خمسين مريضاً ومريضة، منها ثلاث وأربعون إصابة عند الذكور، وسبع حالات عند الإناث ممن تقدموا للاختبار المجهرى للآشمانيا في الفترة الممتدة بين 11 أيار 2006 و 18 تموز 2008. لجأ في هذه الدراسة إلى أخذ عينات مجهرية من مفرزات الإصابة الجلدية وفقاً لإحدى الآليات التالية:

في حالة الآفة الرطبة الحاوية على مفرزات، يتم اعتصار المفرزات على الشريحة الزجاجية بشكل رقاقة رقيقة ومن ثم يتم تجفيفها بالهواء وتلوينها بملون رايت، يؤخذ عادة من كل آفة شريحتان. أما في حالة الآفة الجافة فيلجأ إلى استخدام فرشاة الأسنان، وذلك بتمريرها على سطح الآفة بعد نزع جزء من البثور الجلدي ومن ثم توضع العوالق على الشريحة وتلون بنفس الطريقة السابقة.

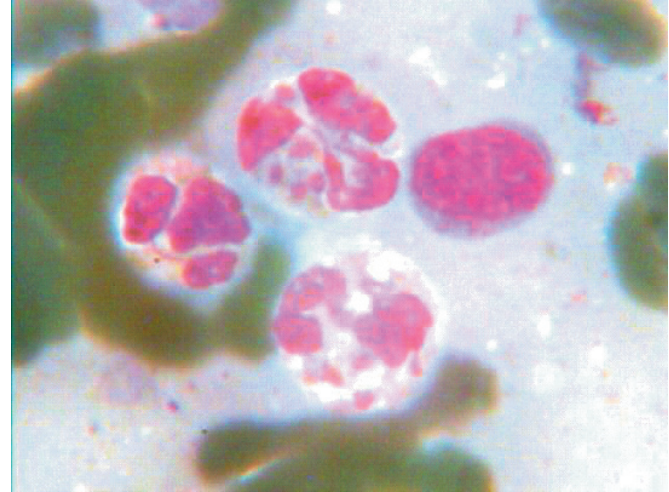
تم اختيار ثلاث من بين هذه الحالات السابقة حيث تم بعد تلوينها



الصورة 2

الخلية هي الخلية المصورة الافتراضية (الصورة 2). بدت هذه الخلايا متواجدة في 50/50 من المحضرات المدروسة إلا أن تركيزها ضمن المحضر الواحد كان أقل من خلايا النوع الأول. وقد كان لافتاً وجود خلية أحادية النواة بحجم 7-12 ميكرون نواتها ذات كروماتين كثيف وتشغل تقريباً ما يزيد عن 50% من حجم الخلية تتموضع بشكل قطبي ويظهر في القطب المقابل للنواة أنف هبولى بشكل ذيل يختلف طوله بين هذه الخلايا، حيث يتراوح بين أنف هبولى صغير طوله لا يكاد يذكر إلى أنف متطاوّل بشكل ذيل قد يصل طوله إلى ما يقارب 20 ميكرون كما تظهر الصورة (3). ظهرت هذه الخلايا في 50/49 من المحضرات المدروسة.

أظهر تلوين النسيج بالهيماتوكسيلين إيوزين وجود الأنواع الثلاثة من الخلايا آنفة الذكر في المحضرات الثلاثة التي تم تلوينها (الصورة 4)،



الصورة 1

في المحضرات الثلاثة المدروسة ومدى التشابه المجهرى بين أشكال هذه الخلايا.

كما هو واضح من خلال الجدول 1 فإن الخلايا أحادية النوى الشبيهة باللمفاويات تواجدت في الغالبية العظمى من المحضرات، إلا أن التنوع في أشكالها المجهرية بدا واضحاً، فقد أظهرت الدراسة وجود نوع من الخلايا أحادية النوى ذات شكل كروي أبعادها من 8-10 ميكرون كانت فيها النواة ذات كروماتين كثيف وتشغل تقريباً أكثر من 90% من حجم الخلية (صورة 1)، تتطابق هذه الخلية في مواصفاتها مجهرية مع الشكل التقليدي للخلية اللمفاوية الاعتيادية التي ترى بتلوين رايت، وقد كانت هذه الخلايا متواجدة في 50/50 من المحضرات المدروسة. كما أظهرت الدراسة وجود نوع آخر من الخلايا أحادية النوى ذات حجم يتراوح بين 9-12 ميكرون كانت فيها النواة أصغر حجماً من سابقتها وشغلت موضعاً قطبياً، فهذه

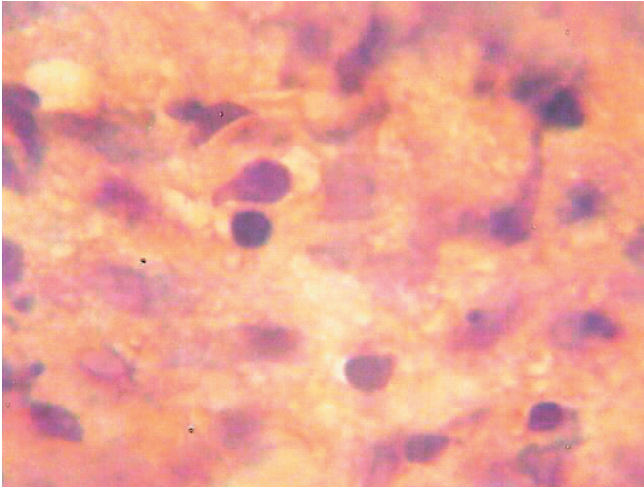
عدد المحضرات الكلي	مقدار تواجد الخلايا المكورة	مقدار تواجد الخلايا قطبية النواة	مقدار تواجد الخلايا ذات الهبولى
	(اللمفاوية الاعتيادية)	(المصورة المفترضة)	(المؤنفة ذات الذيل)
50	50	50	49

الجدول 1. مقدار تواجد الخلايا أحادية النوى (شبيهة اللمفاوية) المرئية في المحضرات الملوّنة بتلوين رايت وفقاً للتنوع الشكلي لهذه الخلايا.

الخلايا المؤنفة (ذات الذيل)	التلوين بطريقة رايت	تلوين LCA	تلوين CD3 (ذات الذيل)
درجة التشابه	+++*	++	++

(*) ملاحظة: +++ تعني تطابق مجهرى كامل، ++ تشابه مع وجود اختلاف بسيط، + تشابه مع وجود اختلاف واضح، - عدم تشابه

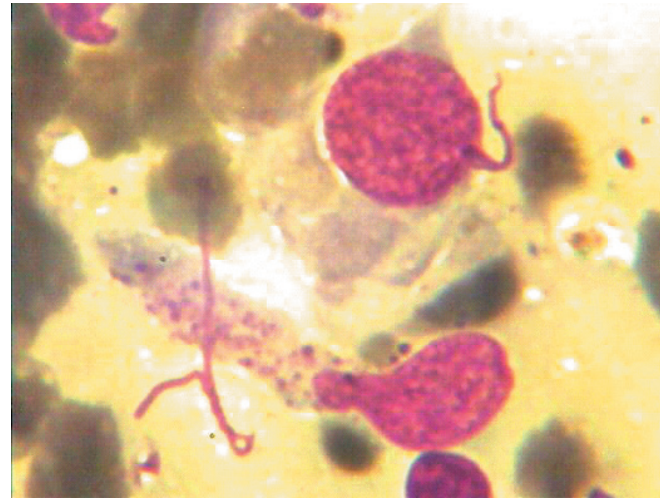
الجدول 2. نتائج الدراسة التي تمت فيها المقارنة الشكلية المجهرية للخلايا المؤنفة (ذات الذيل) بين مختلف أشكال التلوين في المحضرات الثلاثة المدروسة ومدى التشابه المجهرى بين أشكال هذه الخلايا.



الصورة 4

كما هو متوقع فقد بينت المحضرات الملونة بالهيماتوكسيلين إيوزين وجود الخلايا للمفاوية عموماً والخلايا المؤنفة. لكن الأكثر أهمية هو أخذ الخلايا المؤنفة (ذات الذيل) للتلوين المناعي (LCA) مشتركة في ذلك مع الخلايا للمفاوية الاعتيادية (الصورة 5)، وبالتالي يمكننا أن نستنتج ان الخلايا المؤنفة (ذات الذيل) هذه هي خلايا ذات أصل لمفاوي. وبغية تحديد نوع الخلية للمفاوية التي اشتقت منها هذه الخلايا، باثنية كانت أم تائنية؟ تم اللجوء إلى تلوين آخر لهذه المحضرات الثلاثة وهو تلوين (CD3) الملون المناعي الحصري للمفاويات التائنية، وقد كان واضحاً من خلال الصورة 6 أن الخلية (ذات الذيل) آخذة لهذا التلوين مما يؤكد أن هذه الخلية هي خلية لمفاوية تائنية المنشأ. وقد ذكرنا في مقدمة البحث أن بعض هذه الخلايا المذيلة يمتد فيها الذيل الهيولي حتى يصل في طوله إلى 20 ميكرون مما يجعل شكلها مشابهاً للشكل الممشوق الطفيلي وإن كان بحجم مضاعف لحجم هذا الشكل الممشوق. تم منح هذه الخلايا إسماءً افتراضياً هو (الممشوقات العرطلة). بدا مظهر هذه الممشوقات العرطلة واضحاً بطرق تلوين رايت (الصورة 3). وقد تمت العودة إلى المحضرات الملونة بطريقتي التلوين المناعيتين واكتشف وجود هذه الأشكال المشبهة بالممشوقات العرطلة آخذة كلا التلوينين المناعيين LCA و CD3.

إن التساؤل المطروح هنا هو الدور الذي تلعبه هذه الخلايا للمفاوية التائنية ذات الذيل في العملية الإمبراضية لللايشمانيا الجلدية. بما أن هذه الخلية وحيدة النواة ذات الأصل للمفاوي قد طرأ عليها تبدلات مورفولوجية ووظيفية يمكن ملاحظتها في الصور المرفقة، فمما لا شك فيه أن هذه التبدلات ترتبط برد فعل من قبل هذه الخلايا تجاه فعل يتعلق بالعامل الممرض وهو اللايشمانيا نفسها. فلو اكتفينا بالقول أن الشكل اللايشماني قد تمت بلعته من قبل الخلايا البالعة الكبيرة وانتهى أمره داخلها، فإن السؤال المهم في هذه الحالة هو ما هو المسوغ لمثل هذه الخلايا ذات الطبيعة

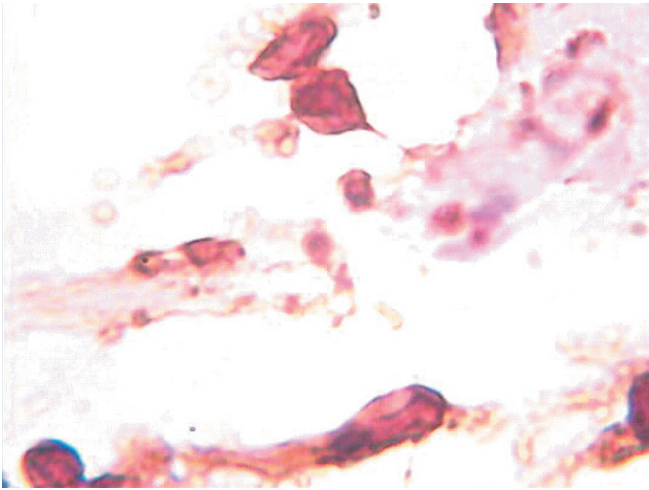


الصورة 3

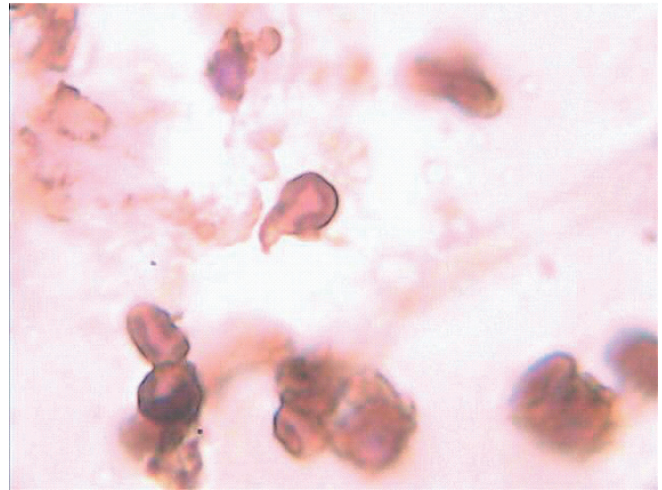
كما وأظهرت طرق التلوين المناعية للخلايا للمفاوية عموماً (LCA) تواجد الخلايا المستديرة للمفاوية إضافة إلى رؤية الخلايا المؤنفة القطبية حيث أخذت كلتا الخليتين الملون المناعي الخاص (الصورة 5). وقد أظهرت طرق التلوين المناعية (CD3) الخاصة بالمفاويات التائنية حصراً في المحضرات الثلاثة وجود الخلايا المكورة للمفاوية ملونة مناعياً، كما تمت رؤية الخلايا المؤنفة ذات الذيل آخذة التلوين المناعي (صورة 6). وكما هو مبين في الجدول 2، بدا هنالك تطابق مجهري في شكل الخلايا أحادية النواة (ذات الذيل) بين مختلف المحضرات الملونة بأنواع التلوين الأربعة.

المناقشة

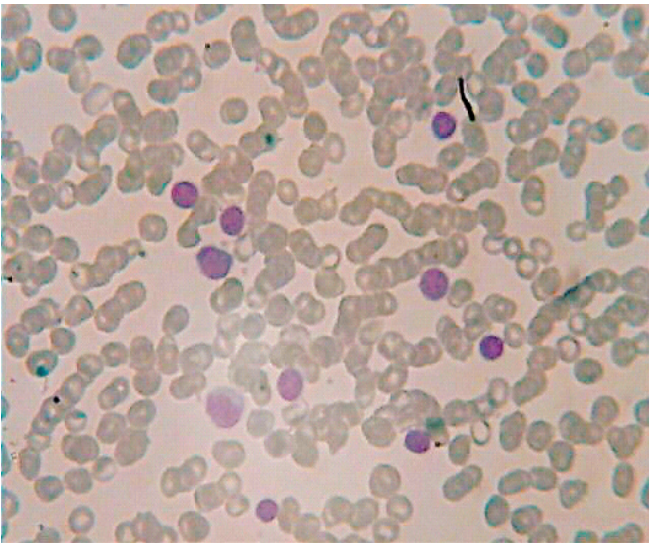
يمكن القول أنه تم اكتشاف نموذج من الخلايا والتي ظهرت في المحضرات الملونة بتلوين رايت مشابهاً للخلايا للمفاوية، وإن بدا هنالك اختلاف رئيسي هو وجود التأنف الهيولي الذي يتناول أحياناً ليبيدي شكل الذيل. تواجدت هذه الخلايا في 98% من الحالات المدروسة مما يجعلها وسيلة يمكن استخدامها لتمييز الإصابة باللايشمانيا الجلدية. توافقت هذه الخلايا في تواجدها في معظم المحضرات المدروسة مع الخلايا للمفاوية التقليدية. وبدا بينهما تشابه مورفولوجي واضح. فباستثناء وجود هذا التأنف في هيولا الخلية المؤنفة، فهي تحوي نواة واحدة غير مفصصة ويبدو الكروماتين النووي كثيفاً والهيولى قليلة محيطية بالنواة والخلية من حيث أبعادها قريبة من حجم الخلية للمفاوية، لذلك فمن الممكن افتراضياً أن تكون هذه الخلية خلية مشتقة من الخلية للمفاوية. بناءً على ذلك ورغبة في معرفة أصل هذه الخلية تم اختيار ثلاث حالات من بين الحالات الخمسين المدروسة ودراستها نسيجياً بعد تلوينها بتلوين الهيماتوكسيلين إيوزين إضافة إلى تلوينها بطريقة التلوين المناعية الملونة للخلايا للمفاوية عموماً (LCA).



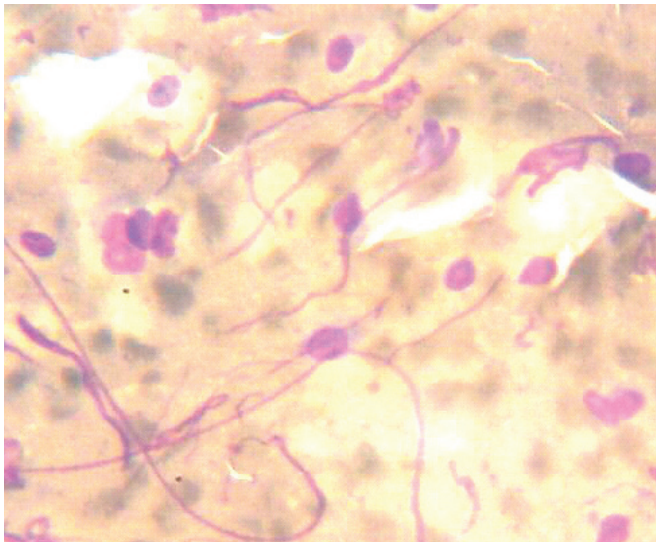
الصورة 6



الصورة 5



الصورة 8



الصورة 7

هي التائية المساعدة (T helper) والتائيات الكابتة (T suppressor) والتائيات السامة الخلوية والقاتلة (Cytotoxic T killer cells).⁷ إلا أن المراجع المختصة في هذا السياق لم تذكر أن هذه الزمر الخلوية تبدي أي اختلاف يذكر في شكلها المجهرى عن بعضها بعضاً. وعليه: فإن اكتشاف وجود هذا النوع الجديد من الزمر اللمفاوية التائية وهي المؤنفة ذات الذيل وتمايزها بهذا الشكل يدل على أن الخلايا اللمفاوية التائية لديها القدرة أيضاً على التمايز الشكلي الوظيفي (المورفولوجي)، وذلك بهدف تحقيق مقاومة أفضل لأشكال مرضية ذات خاصية معينة (اللايشمانية). ثانياً: لقد برهنت دراسات سابقة لأفات اللايشمانيا الجلدية وجود الممشوقات الطفيلية في الأنسجة المصابة في جلد الإنسان¹ ونموها وتمايزها بدءاً من الأشكال اللايشمانية. وبما أن هذه الممشوقات الطفيلية ذات حجم كبير بما فيه الكفاية (حتى 10 ميكرون) بحيث يجعل المفصصات

اللمفاوية في أن تقوم بتعديل شكلها بهذا النموذج الموضح والمتدرج حتى تعطي ذلك القوام الغريب المذنب. كان يمكنها أن تبقى كما هي، باعتبار أن البالعات الكبيرة قد قامت بالبلعمة واحتوت العامل الممرض وانتهى الأمر. ألا يشير هذا التعديل في الشكل إلى ردة فعل دفاعية من نوع ما من قبل خلية توصف بوظيفتها وأدائها الدفاعي المناعي في الحالات المزمنة. وما هي تلك الوظيفة التي سوف تؤديها حين تبدي تطاولاً في هيولائها كما تظهر الصور المرفقة. تقترح فرضيتنا أولاً: أنه ومن خلال رؤية مناعية، فإن شكل هذه اللمفاويات التائية ذات الذيل هو شكل فريد في نوعه حيث لم يرد في المراجع الخاصة بعلم المناعيات حدوث مثل هذه التغيرات الشكلية المجهرية على اللمفاويات التائية في أية حالة مرضية أخرى. فكما هو معلوم في علوم المناعة فاللمفاويات التائية حين يتم تحريضها بواسطة العوامل المرضية البيولوجية تتمايز إلى سلالات من اللمفاويات التائية

عصيات السل حيث تقوم الأنسجة بارتكاس مناعي يتظاهر بتكوين محفظة ليفية في داخلها نسيج حبيبي يحتوي خلايا لمفاوية محيطة بطبقة متجينة أو متكلسة تقع في مركزها العصيات السلية أو العوامل الممرضة التي استعصت على الإزالة. بشكل مشابه لهذه الطريقة وبإجراء تعديلات طفيفة مورفولوجية ووظيفية يبرز دور الخلايا للمفاوية حيث من خلال تحولها التدريجي إلى الشكل المذيل، يبدو أنها تقوم بتأسيس القاعدة للبناء شبه المشعر الشبكي. وهذا بدوره يزود الأشكال المشوقة الطفيلية المتواجدة في موقع الآفة ببرنامج تعليمي، وذلك من خلال توجيهها لهذه الأشكال المشوقة إلى القيام بإكمال بناء تلك البنى المشعرة المشبهة بالليف، حيث تقوم هذه الشبكة المشعرة للمفاوية الطفيلية باصطياد واحتواء باقي هذه المشوقات الطفيلية في داخلها مما يقيد الطفيلي فيصبح شبه محنط ويفضي الأمر بالآفة في المراحل النهائية للمرض إلى التندب الجزئي غير الكامل.

المراجع

1. Daboul MW. Is the amastigote form the only form found in humans infected with cutaneous leishmania? *LabMedicine* 2008 Jan;39(1):38-41.
2. Peters NC, Egen JG, Secundino N, et al. In vivo imaging reveals an essential role for neutrophils in leishmaniasis transmitted by sand flies. *Laboratory of Parasitic Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, MD* 20892, USA.
3. Hepburn NC. Cutaneous leishmaniasis: an overview. *J Postgraduate Med* 2003;49(1):50-4.
4. Vidyashankar C, Agrawal R. Leishmaniasis, *E-Medicine Specialties*. Available at: www.emedicine.com/ped/topic1292.htm. Last Updated: February 27, 2006.
5. Sharquie KE, Al-Hamami IA, Hassan SA, et al. Evaluation of diagnosis of cutaneous leishmaniasis by direct smear, culture and histopathology. *Saudi Med J* 2002 Aug;23(8):925-8.
6. Saleem K, Ayaz B, Shaikh A. Histological grading patterns in patients of cutaneous leishmaniasis. *JCPSP* 2007;17(11):650-3.
7. Sheehan C. *Clinical immunology principles and laboratory diagnosis*. 1st ed. J. B. Lippincott Company; 1990. p. 44-50.
8. Pittiglio DH, Sacher RA. *Clinical hematology and fundamentals of hemostasis*. 1st ed. F. A. Davis company; 1987. p. 11-13.

والخلايا البالغة الكبيرة عاجزة على بلعمتها وهضمها والقضاء عليها، فإن العملية البديلة لاحتواء العامل الممرض والسيطرة عليه هي من خلال الإحاطة بهذا الشكل الطفيلي وتحنيطه، وذلك عن طريق القيام ببناء بنى مشعرة ليفية على شكل شبكة تقوم باصطياد الشكل المشوق للطفيلي. هنا يحدث التداخل المناعي بين العناصر الثلاثة: الطفيلي من جهة والخلايا البالغة من جهة ثانية وهذه الزمرة من الخلايا للمفاوية التائية ذات الذيل، حيث يبدو أن الخلايا للمفاوية التائية ذات الذيل تقوم أثناء تحولها إلى الشكل المشبه بالمشوق العرطل بدور تعليمي للأشكال المشوقة الطفيلية من خلال توجيهها إلى القيام بتوليد هذه البنى المشعرة المشبهة بالليف. ويتضافر توليد هذه الألياف المشعرة بواسطة المشوقات الطفيلية ليتكون بناء شبكي يقوم باصطياد واحتواء بقية المشوقات في داخله بحيث ينتهي المرض بتحنيط العوامل الممرضة لنفسها بنفسها داخل هذه الشبكة من الأشعار المتشكلة (صورة 7) وتجميد الآفة المرضية، مما يفضي إلى تراجع المرض بحدوث التندب. وهذا ما يبرر تشكل الندبة الدائمة دون حدوث شفاء كامل للآفة وبقاء تلك الندبة مدى الحياة.

الاستنتاجات

أثبتت هذه الدراسة للآفات الناجمة عن اللاشمانيا الجلدية وجود أشكال متميزة من الخلايا أحادية النواة والتي جرى نعتها ووصفها بشكل عام في الأبحاث والدراسات السابقة الخاصة باللاشمانيا دون تمييز خاص لها ضمن إطار الخلايا للمفاوية من غير أن يجري تقريبها مجهرياً عن غيرها من الخلايا للمفاوية الاعتيادية. علماً بأنها امتازت عن غيرها من هذه الخلايا للمفاوية التقليدية بوجود تبارز هيولي مؤنف صغير في بعض الخلايا يتماهى في خلايا أخرى ليبلغ أطولاً تصل إلى 20 ميكرون فيبدو تحت المجهر على شكل ذيل ممتد من الخلية. لقد ظهر باستخدام طرق التلوين المناعية الخاصة أن هذه الخلايا ذات التبارز الهيولي قد نشأت في أصلها عن الخلايا للمفاوية التائية، ولذلك فلا بد أنها تتميز بدور مناعي تقوم به في مكافحة طفيلي اللاشمانيا. فمع عجز المفصصات المعتدلة والبالعات عن قيامها ببلعمة المشوقات ذات المنشأ الطفيلي بسبب حجم هذه المشوقات الكبير نسبياً، حيث يتجاوز حجمها في بعض الأحيان عشرة ميكرونات والذي لا يتيح للكريات البيضاء المفصصة أن تقوم بأداء وظيفتها الحيوية ببلعمتها والقضاء عليها. يبقى أمامنا الشكل المزمن من التفاعل الالتهابي كوسيلة دفاعية متقدمة ضد هذه الأشكال المرضية التي عجزت فيها التفاعلات الالتهابية الحادة عن احتوائها. يبدو هنا أن هذه الخلايا المذيلة تلعب عند تحولها المتدرج إلى شكل يشبه الشكل المشوق العرطل من خلال تنامي هيولاها بشكل ذيل دوراً مهماً في احتواء والإحاطة بالعوامل الممرضة، وذلك بطريقة تشبه كثيراً الارتكاسات المزمنة التي تبديها العضويات الحية ضد العوامل الممرضة المقاومة مثل

Case Report

تقرير حالة طبية

BEHAVIORAL DIFFICULTIES SECONDARY TO KAWASAKI DISEASE

اضطرابات سلوكية ثانوية تالية لداء كاواساكي

Nahed Al Ateeqi, MD; Hadeel Faras, MD

د. ناهد العتيقي، د. هديل فراس

ملخص الحالة

يمثل داء كاواساكي حالة التهاب أوعية جهازية مجهول السبب يتميز بتظاهرات سريرية متغيرة، وعلى الرغم من شيوع وأهمية الإختلالات القلبية لهذه الحالة، إلا أن الإختلالات النفسية العصبية -رغم ندرتها- قد يكون لها تأثير كبير على الأداء الوظيفي الدراسي والاجتماعي المستقبلي عند الأطفال المصابين. سيتم في هذا المقال إيراد حالة طفل كويتي بعمر 6 سنوات ليس لديه سوابق مرضية، تطورت لديه اضطرابات سلوكية لم تكن موجودة قبل إصابته بداء كاواساكي. أدت هذه الاضطرابات السلوكية إلى تطور اضطراب اجتماعي عند الطفل، كما أنها قد تؤثر مستقبلاً على أدائه الدراسي. لم يلاحظ في هذه الحالة وجود اضطرابات معرفية مرافقة وذلك من خلال الإختبار النفسي المجرى باستخدام سلم Stanford-Binet للذكاء. يمكن من خلال هذه الحالة الإستنتاج بأن الأطفال مرضى داء كاواساكي لديهم خطورة لحدوث اضطرابات سلوكية بشكل ثانوي كنتيجة مباشرة أو غير مباشرة لإصابة الجملة العصبية المركزية. يمكن لهذه الاضطرابات أن تتظاهر بعد الطور الحاد للمرض، كما أنها قد تستمر مسببة خلل في الوظائف الإجتماعية والدراسية، ولهذا يجب أن يخضع الأطفال مرضى داء كاواساكي لعملية مسح عن الاضطرابات السلوكية خلال زيارات متابعة المرض وذلك لكشف هذه الاضطرابات بشكل مبكر بهدف تحويل الأطفال المصابين لإجراء التدخلات المناسبة.

ABSTRACT

Kawasaki disease is a systemic vasculitis of unknown etiology with a variable clinical presentation. Although cardiac complications are commonly reported and are a major source of concern, neuropsychiatric complications are rare but could have a significant impact on the future social and academic functioning of the affected children. In this article, we report the case of a previously healthy six-year-old Kuwaiti boy who developed behavioral disturbances that were not present prior to the onset of Kawasaki disease. These behavioral disturbances led to social impairment and could potentially affect his academic performance in the

future. There was no associated cognitive deficit in this case, as demonstrated by psychological testing using the Stanford-Binet Intelligence Scale. From this case we can conclude that children with Kawasaki disease are at risk for behavioral disturbances that could be secondary to direct or indirect central nervous system involvement. These disturbances can manifest after the acute presentation and may also persist, impairing social and academic functioning. Therefore, children with Kawasaki disease should be screened for behavioral disturbances during follow-up visits. Screening should be carried out to identify these disturbances early in order to refer affected children appropriately for interventions to maximize their potential.

*Nahed Al Ateeqi, Developmental Pediatric Unit, Department of Pediatrics, Al-Sabah Hospital, P.O. Box: 4078 Zip Code: 13041, Kuwait.

Email: alateeqi71@hotmail.com

*Hadeel Faras, MD; Developmental Pediatrician, Pediatric Developmental Unit, Department of Pediatrics, Al-Sabah Hospital, Kuwait.

INTRODUCTION

Kawasaki disease is a systemic vasculitis of unknown etiology that has a variable clinical presentation. It is diagnosed by clinical criteria, which include fever, bilateral non-purulent conjunctivitis, erythema of the lips and oral mucosa, changes in the extremities, rash, and cervical lymphadenopathy.¹ Although cardiac complications are commonly reported and are a major source for concern, neuropsychiatric complications are rarely reported and could result in negative consequences in the long run.²⁻⁴ In this article, we report the case of a previously healthy Kuwaiti boy who developed behavioral disturbances following Kawasaki disease. To our knowledge, this is the first case of such a complication of Kawasaki disease reported in Kuwait.

CASE PRESENTATION

A 6-year-old boy was referred to the Pediatric Developmental Clinic for evaluation of behavioral problems presenting at home and school. He was the product of an uneventful pregnancy with a normal spontaneous delivery and an average birth weight. His general development was appropriate. He is the second child in a family of six children. There is a family history of delayed language development in his elder brother, but no other history of any mental health or learning problems.

He was diagnosed with Kawasaki disease at the age of five and a half years. He had a fever for over five days, bilateral non-purulent conjunctivitis, cracked lips, and an erythematous skin rash with swollen red palms and soles. The acute phase of his illness was complicated by cardiogenic shock requiring admission to the Intensive Care Unit for ventilation and inotropic support. The initial echocardiogram during the acute phase showed dilation of the left coronary artery. He was treated with intravenous immunoglobulin (IVIG) and aspirin. Laboratory tests revealed no abnormalities in the blood and cerebrospinal fluid (CSF) biochemistry. Blood and CSF cultures were negative for any bacterial growth. CSF Polymerase chain reaction for enterovirus, Human Herpesvirus, and Parvovirus were all negative. Once his

clinical symptoms were stabilized, he was discharged home.

After return home, the family noticed a marked change in his behavior. He had become short tempered and was emotionally labile. There was also a lot of sibling rivalry. His sleep was also increasingly disturbed as he slept for shorter periods of time and woke several times during the night. His overall activity also changed as he became overactive, restless, and inpatient.

He also displayed behavioral changes at school. Prior to his illness he was described by his teachers as calm and adorable, and after his illness his teachers described him as a bright boy but overactive, argumentative, and unwilling to participate in class activities. They also commented that he was easily distracted and had a short attention span.

On physical examination, his growth parameters were within normal ranges and the rest of the examination was also normal, including the neurological exam. The Stanford Binet Intelligence Scale-Kuwaiti version was used to assess his intellectual abilities, and he scored within the average intelligence range. The Strength and Difficulties Questionnaire (SDQ)-Arabic version,⁵ which examines behavioral, emotional, and/or relationship difficulties in children, was completed by his mother. The scores based on this report suggested that the child had emotional and behavioral difficulties, he was hyperactive, and had difficulty paying attention. The scores also indicated that his difficulties were greatly impacting his life and causing him relationship problems.

Unfortunately, the family did not wish to proceed with any form of neuro-imaging. The child was referred to a clinical psychologist for behavioral intervention to help him and his family.

DISCUSSION

Kawasaki disease is an acute febrile illness of childhood that was first described in Japan in 1967.⁶ It is almost entirely a disease of children, with 80% to

90% of cases occurring before the fifth birthday.⁷ The disease produces histological changes of a systemic vasculitis involving small and medium-sized arteries.⁸ The diagnosis is made when four of the following five signs or symptoms are present with fever for at least five days: polymorphous rash; conjunctival injection; oral mucosal changes; cervical lymphadenopathy; and changes in the extremities.⁹ Coronary artery aneurysms or ectasia have been reported in up to 25% of untreated children and may lead to ischemic heart disease or sudden death.² Although the cause of Kawasaki disease remains unknown, clinical trials have established effective therapies. Treatments with Intravenous immunoglobulin and aspirin have been shown to lower the rate of coronary artery aneurysms to between 3% and 5%.¹⁰

Like many other systemic vasculitides, Kawasaki disease can lead to neurological complications, which have been reported in 1.1% of children with this disease, with radiological evidence of central nervous system involvement in 0.4%.^{11,12} Histological examination of the brain of patients who died of Kawasaki disease showed endoarteritis, periarteritis, aseptic choriomeningitis, and leptomenigitis. These inflammatory lesions were also found in other organs.¹³ The clinical presentation of neurological involvement in Kawasaki disease is variable and includes aseptic meningitis, cerebral infarction, acute hemiplegia, subdural effusion, and facial nerve palsy.¹⁴⁻¹⁹ Irritability is a common feature during the acute phase of Kawasaki disease. It is considered as one of the behavioral disturbances that signify central nervous system involvement in Kawasaki disease and generally resolves after treatment.¹⁹ Behavioral disturbances after resolution of the acute phase are rare. Reports on the long-term behavioral disturbances associated with Kawasaki disease are few.³ These disturbances are assumed to be attributable to vasculitis involving the central nervous system that leads to focal impairment of blood flow. There is evidence in the literature for transient localized cerebral hypoperfusion during the acute phase of Kawasaki disease, as observed by SPECT, despite the absence of neurological symptoms, normal neurological examinations, and normal MRI findings.²⁰

The acute episode of Kawasaki disease in our case resulted in later, significant emotional and behavioral disturbances that are impacting the social functioning of the child and his family. Despite this child experiencing significant cardiac complications, his intellectual capabilities were not adversely affected. Our findings are similar to those previously reported by King et al., who found that there is a potential for later development of behavioral difficulties, with a greater tendency toward internalizing and attention behavioral problems in children affected with Kawasaki disease. King's study also demonstrated that there is no impairment in cognitive function after the acute episode and that the behavioral difficulties are independent of the cardiac involvement or IVIG treatment.⁴ Similarly, a cohort of British children with a previous history of Kawasaki disease were found to have significant behavioral difficulties, including internalizing problems, that persisted for months to years after the initial episode of Kawasaki disease.³ The British cohort study also demonstrated that the behavioral changes are related to the nature of Kawasaki disease and are not merely due to the psychological complications of an acute severe illness or the effects of hospitalization.³

The answer to the question of whether the behavioral disturbance in our case is secondary to the cardiac complications or is due to an undiagnosed subtle intracranial vasculitis, or both, remains unclear. It was unfortunate that the family in our case did not wish to proceed with neuro-imaging, as this could have provided an answer to this question and probably given clues as to whether there was an accompanying CNS vasculopathy.

Further research is therefore needed to address this question. Until further studies are conducted, follow-up for subtle central nervous system involvement is recommended to identify any behavioral deficits early and refer the patient for appropriate intervention.

CONCLUSIONS

Kawasaki disease is an acute multisystem vasculitis of childhood with variable presentation. Apart from the

common cardiac complications, serious neurological sequelae have been reported to a lesser extent. Milder central nervous system involvement in the form of behavioral difficulties is rarely reported and could be under-diagnosed. Follow-up of Kawasaki disease patients should not focus on the coronary arteries alone. Patients should also be screened for behavioral difficulties during follow-up visits, and referral to a clinical psychologist for behavioral intervention should be considered when necessary.

REFERENCES

1. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. *Diagnosis treatment and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. Pediatrics* 2004;114(6):1708-33.
2. Kato H, Sugimura T, Akagi T, et al. *Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10 - to 21 - year follow-up study of 594 patients. Circulation* 1996;94(6):1379-85.
3. Carlton-Conway D, Ahluwalia R, Henry L, et al. *Behaviour sequelae following acute Kawasaki disease. BMC Pediatr* 2005;5:14.
4. King WJ, Schlieper A, Birdi N, et al. *The effect of Kawasaki disease on cognition and behavior. Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154(5):463-8.
5. Goodman R. *The strengths and difficulties questionnaire. J Child Psychol Psychiatry* 1997;38:581-6.
6. Shibuya N, Shibuya K, Kato H, et al. *Kawasaki disease before kawasaki at Tokyo university hospital. Pediatrics* 2002;110(2 Pt 1):e17.
7. Dedeoglu F, Sundel RP. *Vasculitis in children. Rheum Dis Clin North Am* 2007;33(3):555-83.
8. Chung CJ, Stein L. *Kawasaki disease a review. Radiology* 1998;208(1):25-33.
9. Bardley DJ, Glode MP. *Kawasaki disease: The mystery continues. West J Med* 1998;168(1):23-9.
10. Burns JC, Kushner HI, Bastian JF, et al. *Kawasaki disease: A brief history. Pediatrics* 2000;106(2):E27.
11. Yoshikawa H, Abe T. *Febrile convulsion during the acute phase of Kawasaki disease. Pediatr Int* 2004;46(1):31-2.
12. Terasawa K, Ichinose E, Matsuishi T, et al. *Neurological complications in Kawasaki disease. Brain Dev* 1983;5(4):371-4.
13. Amano S, Hazama F. *Neural involvement in Kawasaki disease. Acta Pathol Jpn* 1980;30(3):365-73.
14. Takagi K, Umezawa T, Saji T, et al. *Meningoencephalitis in Kawasaki disease. No To Hattatsu* 1990;22(5):429-35.
15. Lapointe JS, Nugent RA, Graeb DA, et al. *Cerebral infarction and regression of widespread aneurysms in Kawasaki's disease: case report. Pediatr Radiol* 1984;14(1):1-5.
16. Fujiwara S, Yamano T, Hattori M, et al. *Asymptomatic cerebral infarction in Kawasaki disease. Pediatr Neurol* 1992;8(3):235-6.
17. Laxer RM, Dunn HG, Flodmark O. *Acute hemiplegia in Kawasaki disease and infantile polyarteritis nodosa. Dev Med Child Neurol* 1984;26(6):814-8.
18. Aoki N. *Subdural effusion in the acute stage of Kawasaki disease (Mucocutaneous lymph node syndrome). Surg Neurol* 1988;29(3):216-7.
19. Poon LK, Lun KS, Ng YM. *Facial nerve palsy and Kawasaki disease. Hong Kong Med J* 2000;6(2):224-6.
20. Ichiyama T, Nishikawa M, Hayashi T, et al. *Cerebral hypoperfusion during acute Kawasaki disease. Stroke* 1998;29(7):1320-1.

Case Report

تقرير حالة طبية

IDIOPATHIC PULMONARY HEMOSIDEROSIS (IPH) IN A FOUR YEAR OLD BOY

حالة داء هيموسيدريني رئوي مجهول السبب عند طفل في الرابعة من عمره

Abbas A. Alrabaty, MD; Azhar H. Alsaqy, MD

د. عباس الرباتي. د. أزهار الساقى

ملخص الحالة

يعتبر الداء الهيموسيدريني الرئوي مجهول السبب اضطراباً نادراً يتميز بحدوث نوب من النزف السنخي المنتشر. سيتم في هذا التقرير إيراد حالة طفل ذكر بعمر أربع سنوات تظاهرت حالته بنوب متكررة مهددة للحياة، تم بناءً على المظاهر السريرية والموجودات المخبرية تشخيص وجود الداء الهيموسيدريني الرئوي مجهول السبب، حيث لوحظت استجابة جيدة للمعالجة باستخدام prednisolone فموياً حيث زالت الأعراض المرضية بعد ثمانية أشهر من المعالجة.

ABSTRACT

Idiopathic pulmonary hemosiderosis (IPH) is a rare disorder characterized by the occurrence of episodes of diffuse alveolar hemorrhage (DAH). We report four years old male child who presented with repeated attacks of life threatening condition, IPH was diagnosed on the base of clinical features and laboratory findings, and the patient responded well to oral prednisolone and was symptom free after 8 months of treatment.

INTRODUCTION

Idiopathic pulmonary hemosiderosis (IPH) is a disorder of unknown etiology, although it may be associated with immune-mediated mechanisms. It is characterized by recurrent or chronic hemorrhage and accumulation of hemosiderin in the lungs. This condition was first described by Virchow in 1864 as "brown lung induration," Mortality rate for this disease can be as high as 50 percent. Clinically, it manifests as a triad of

hemoptysis, diffuse parenchymal infiltrates on chest radiographs and iron deficiency anemia.^{1,2} Nearly 80% of cases occur in this early age group. The remaining 20% of adult patients are typically diagnosed before the age of 30 years. The ratio of affected males to females is equal in the childhood diagnosis group, and males are only slightly more affected in the group diagnosed as adults.³ The manifestations of IPH are seen before the age of 10 years. Although high-dose corticosteroids has been the treatment of choice during the acute stage of idiopathic pulmonary hemosiderosis (IPH) to decrease the frequency of pulmonary hemorrhage, the long-term benefit of this treatment is still in doubt. Long-term treatment with steroids, azathioprine, chloroquine and cyclophosphamide has been instituted in a small number of cases.²

CASE PRESENTATION

A 4-year-old male, was admitted to pediatric emergency unit more than 10 times. He received

*Abbas A. Alrabaty, Consultant Pediatrician and Neonatologist, Assistant Professor, Head Department of Pediatrics, College of Medicine Hawler University, Erbil, Iraq. E-mail: abas_alrabaty@yahoo.com

*Azhar H. Alsaqy, Pediatrician, Raparin Teaching Hospital for Pediatrics in Erbil, Iraq.

blood transfusion more than 6 times, this critical condition recurred every 2-3 months. In October 2009, he was admitted to our hospital for this problem. On examination, he had pallor, tachypnoea, tachycardia and bilateral diffuse coarse crepitations. Rest of general physical or systemic examination was normal apart from clubbing of fingers, (Figure 1), his weight and height below 25th percentile for age. Laboratory investigations revealed a hemoglobin of 6.9 g/dl; total leukocyte, differential leukocyte and platelet counts were normal with features of microcytic hypochromic anaemia on peripheral smear examination, reticulocyte count of 9.9%. Normal liver and renal function tests, serum iron 21 µg/dl, serum ferritin 140 µg/ml. Stool was negative for occult blood. Sweat test: 56 (0-60 mmol/L). Tuberculin test was negative. IgG, IgA, IgE, C3 and C4 were normal, anti-nuclear antibody was negative, chest radiograph showed bilateral diffuse infiltrates with atelectatic change, (Figure 2). Computed tomographic (CT) scan of the thorax revealed iso density area at anterior middle and posterior mediastinum due to adenopathies, patchy coarse reticular density at both lungs field due to congestion and infiltration are seen, (Figure 3). Microscopic examination of bronchial alveolar lavage (BAL) and lung biopsy showed hemosiderin-laden macrophages. He was diagnosed as a case of idiopathic pulmonary hemosiderosis treated with prednisolone 2 mg/kg/day, he is on steroid since 8 months, the hemoglobin is 12 g/dl, and general condition

is stable without evidence of progression, with closely monthly follow up.

DISCUSSION

In children, the estimated incidence of idiopathic pulmonary hemosiderosis (IPH) is 0.24-1.23 cases per million.⁴ Lung biopsy is considered as the gold standard for the diagnosis of pulmonary haemosiderosis.⁵ Bronchial alveolar lavage and lung biopsy in our case showed hemosiderin laden macrophage, and all immunological study was done to exclude other possibilities of hemosiderosis. Initial use of high-dose corticosteroids in acute episodes of IPH has proven to decrease the frequency of pulmonary hemorrhage, and is considered the treatment of choice. One series of 23 patients with IPH on long-term, low-dose steroid treatment showed that half of the patients had no relapse after discontinuation of steroids and the remaining cases continued normal life on a low-dose steroid regimen.^{2,4,6,7} Other type of immunosuppressive drug also used in patients without response to initial treatment with corticosteroid or in those with severe adverse reaction to steroid. A seven-year-old girl, who had experienced frequent fever, cough and shortness of breath for three months, remained in remission for four years with chloroquine after failing to respond to prednisolone before the exacerbation when cyclophosphamide infusion was required.² Our case remain in remission for



Figure 1. Clubbing of fingers.



Figure 2. Patient's chest radiograph.

8 months after initial dose of steroid, he is thriving well, and his weight and height increased to 50th percentile, and no more anemia, his hemoglobin level sustain on 12 g/dl. Lung transplantation is the best option in cases that deteriorate despite treatment. However, recurrence has been reported in one case after transplantation.⁸

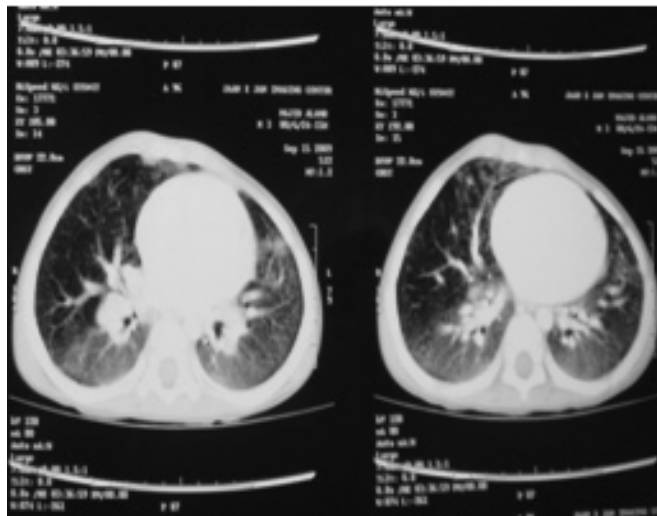


Figure 3. Patient's chest CT.

CONCLUSIONS

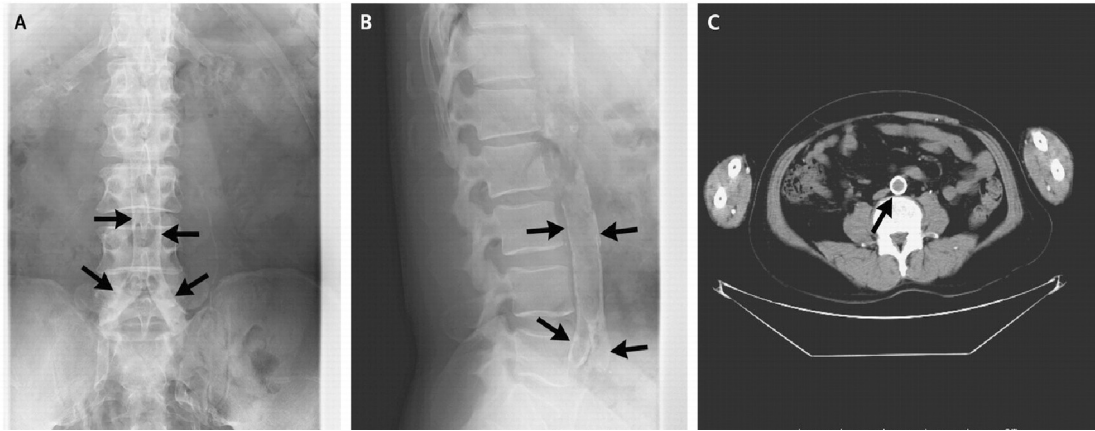
Idiopathic pulmonary hemosiderosis should be considered in any child presents with recurrent episodes of increased work of breathing tachypnea and hypoxia, associated with drop in hemoglobin level. Steroid

is the initial main line of treatment for pulmonary hemosiderosis.

REFERENCES

1. Saeed M, Woo MS, MacLaughlin EF, et al. Prognosis in pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Chest* 1999;116:721-5.
2. Naithani R, Chandra J, Singh V, et al. Life threatening exacerbation in idiopathic pulmonary hemosiderosis salvaged by cyclophosphamide infusion, New Delhi, India. *J Chest Dis Allied Sci* 2006;48(4):287-9.
3. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, et al. (eds). *Nelson textbook of pediatrics*. 18th ed. 2007. p. 1824.
4. Ohga S, Takahashi K, Miyazaki S, et al. Pulmonary haemosiderosis in Japan: 39 possible cases from a survey questionnaire. *Eur J Pediatr* 1995;154:994-8.
5. Zaki M, Al Saleh Q, Al Mutari J. Effectiveness of chloroquine therapy in idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Pediatr Pulmonol* 1995;20:125-6.
6. Dua T, Chandra J, Jain M, et al. Idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Ind J Pediatr* 2000;67(9):693-4.
7. Huang SH, Lee PY, Niu CK. Treatment of pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis with low dose cyclophosphamide. *Ann Pharmacother* 2003;37:1618-21.
8. Calbrese F, Giacometti C, Rea F, et al. Recurrence of idiopathic pulmonary hemosiderosis in a young adult patient after bilateral single-lung transplantation. *Transplantation* 2002;74:1643-5.

Medical Case



Calcification of the Aorta and Common Iliac Arteries

تكلس في الأبهر البطني والشرابين الحرقفية المشتركة

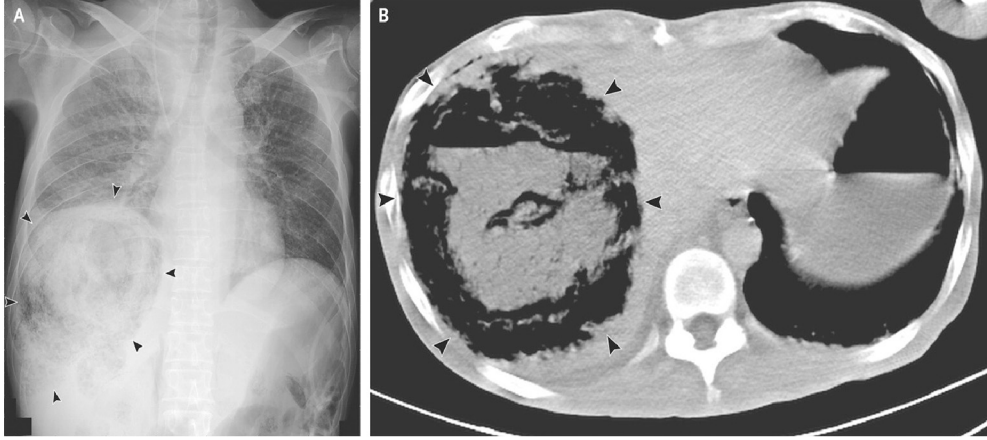
A 59-year-old man presented with paresthesia and weakness in both legs. Plain radiography of the abdomen showed marked calcification of the wall of the abdominal aorta (Panels A and B, upper arrows) and the common iliac arteries (Panels A and B, lower arrows). These findings were confirmed on computed tomography of the lower abdomen, which showed calcification of the abdominal aorta (Panel C, arrow). The patient's medical history included remote glomerulonephritis of uncertain cause. He had received 6 years of ambulatory peritoneal dialysis and 11 years of hemodialysis. Six months before his current presentation, he had undergone renal transplantation. Patients with a long-standing history of dialysis therapy often have marked arterial calcification, which is thought to occur with increased frequency in patients with diabetes, dyslipidemia, increased pulse pressure, or disordered mineral metabolism, especially older patients. Aside from attention to mineral metabolism and cardiovascular risk factors, the optimal surveillance and management of vascular calcification in this population remains uncertain.

راجع مريض بعمر 59 سنة بقصة مذل وضعف في كلتا الرجلين. أظهرت الصورة الشعاعية البسيطة للبطن وجود تكلس واضح في جدار الأبهر البطني (الأسهم العلوية في الشكلين A و B) وفي الشرايين الحرقفية المشتركة (الأسهم السفلية في الشكلين A و B). تم تأكيد هذه الموجودات من خلال التصوير المقطعي المحوسب لأسفل البطن والذي أظهر تكلساً في الأبهر البطني (السهم في الشكل C). تتضمن السوابق الطبية للمريض وجود قصة بعيدة لالتهاب كبب وكلية غير محدد السبب. خضع المريض للتحال البريتواني المتنقل لمدة 6 سنوات وللتحال الدموي لمدة 11 سنة. خضع المريض لزراعة كلية قبل ستة أشهر من القصة الحالية. يلاحظ لدى المريض الخاضعين لتحال دموي طويل الأمد وجود تكلس واضح في الشرايين، وهي حالة يعتقد أنها تحدث بتواتر عالٍ عند مرضى السكري، حالات شذوذات استقلاب شحميات الدم، حالات زيادة الضغط النبضي أو اضطرابات استقلاب المعادن وخاصة لدى المتقدمين بالعمر. وبعبارة عن الانتباه لحالة استقلاب المعادن وعوامل الخطورة القلبية الوعائية، فإن التدبير والترصد الأمثل للتكلس الوعائي لدى هذه المجموعات العمرية ما يزال غير مؤكد.

Kazumasa Sudo, M.D., Ph.D., and Hiroshi Harada, M.D., Ph.D. Sapporo City General Hospital, Sapporo, Japan
N Engl J Med 2011;364:1449, April 14, 2011. Images in Clinical Medicine

Translated by Samir Aldalati, MD

Medical Case



Pyogenic Liver Abscess

خراجة كبدية قححية

A 44-year-old man with diabetes mellitus presented to our hospital after 4 days of fever and abdominal pain. The initial evaluation revealed tachycardia (heart rate, 137 beats per minute), hypotension (blood pressure, 81/44 mm Hg), and abdominal discomfort in the right upper quadrant. There was no rebound tenderness. A lesion with heterogeneous radiodensity was noted in the right upper abdomen on chest radiography (Panel A, arrowheads). Computed tomographic imaging revealed an intrahepatic lesion containing gas and fluid (Panel B, arrowheads). A pyogenic liver abscess was suspected. Blood cultures ultimately grew *Klebsiella pneumoniae*, which can be gas-producing. Diabetes is an important risk factor for this condition. Despite fluid resuscitation and treatment with inotropic agents and antibiotics, the patient's clinical condition deteriorated, and he died within 48 hours after admission.

راجع مريض سكري عمره 44 سنة المستشفى بشكوى حمى وألم بطني منذ 4 أيام. أظهر التقييم الأولي للحالة وجود تسرع قلب (معدل النبض القلبي 137 ضربة/د)، هبوط ضغط (ضغط الدم 44/81 ملم زئبق)، وعدم ارتياح بطني في الربع العلوي الأيمن للبطن دون وجود إيلام ارتدادي. لوحظ من خلال التصوير الشعاعي البسيط للصدر وجود آفة ذات كثافة شعاعية متغايرة في القسم العلوي الأيمن للبطن (رؤوس الأسهم في الشكل A). أظهر التصوير المقطعي المحوسب وجود آفة داخل الكبد حاوية على وسط سائل وغازي (رؤوس الأسهم في الشكل B). تم الشك بوجود خراجة كبدية قححية. أظهرت زرع الدم نمو جراثيم الكلبسيلا الرئوية والتي قد تكون منتجة للغاز. يمثل الداء السكري عامل خطورة هام في حدوث هذه الحالة. وعلى الرغم من تعويض السوائل والمعالجة بالعوامل المؤثرة في التقلص العضلي والصادات الحيوية، إلا أن حالة المريض السريرية تدهورت وانتهت بالوفاة خلال 48 ساعة من القبول.

Chin-Wei Yu, M.D and Ching-Hsing Lee, M.D
Chang Gung Memorial Hospital, Taoyuan, Taiwan
N Engl J Med 2011; 364:1154, March 24, 2011. Images in Clinical Medicine
Translated by Samir Aldaldati, MD

Selected Abstracts

Pediatrics.....(P75)

- *Probiotics-supplemented feeding in extremely low-birth-weight infants.
- *Effects of inhaled nitric oxide in neonatal hypoxemic respiratory failure from a multicenter controlled trial.
- *Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dysmorphogenesis.
- *Cord blood iron profile and breast milk micronutrients in maternal iron deficiency anemia.

Obstetrics & Gynecology.....(P79)

- *The value of hysteroscopy in diagnosis of chronic endometritis in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion.
- *Oral estrogen-progestins after laparoscopic surgery to excise endometriomas: continuous or cyclic administration?
- *Oncologic and reproductive outcomes of cystectomy compared with oophorectomy as a treatment for borderline ovarian tumours.
- *Perinatal outcomes in women with subchorionic hematoma.
- *Vitamin D status in pregnant Omanis: A disturbingly high proportion of patients with low vitamin D stores.

Surgery.....(P84)

- *Meta-analysis of laparoscopic versus open resection for hepatocellular carcinoma.
- *A 5-year experience with laparoscopic adjustable gastric banding-focus on outcomes, complications, and their management.
- *Identification and validation of Kallikrein-related peptidase 11 as a novel prognostic marker of gastric cancer based on immunohistochemistry.
- *Outcome for patients with essential trigeminal neuralgia treated with linear accelerator stereotactic radiosurgery.
- *Functional outcomes of conservatively treated clavicle fractures.

Cardiovascular Diseases.....(P88)

- *Genetic polymorphism of interleukin-6 gene and susceptibility to acute myocardial infarction.
- *The relationship between tenascin-C levels and the complexity of coronary lesion after myocardial infarction.

Pulmonary Diseases.....(P90)

- *Adipokine resistin predicts anti-inflammatory effect of glucocorticoids in asthma.

Endocrinology, Metabolism, & Diabetes Mellitus(P91)

- *Non-functioning pituitary adenomas: A single center experience.

- *Involvement of the auditory organ in type 1 diabetes mellitus.

Gastroenterology.....(P93)

- *Long-term follow-up after biliary stent placement for postcholecystectomy bile duct strictures.

Hematology & Oncology.....(P94)

- *Epidermal growth factor receptor mutation status in stage I lung adenocarcinoma with different image patterns.
- *Effectiveness of alternating mammography and magnetic resonance imaging for screening women with deleterious BRCA mutations at high risk of breast cancer.

Rheumatology & Orthopedics.....(P97)

- *The usefulness of magnetic resonance imaging of the hand and wrist in very early rheumatoid arthritis.

Urology & Nephrology.....(P98)

- *Haptoglobin polymorphism as a risk factor for chronic kidney disease.

Neurology.....(P99)

- *Acupuncture for treatment of insomnia in patients with traumatic brain injury.

Diagnostic Radiology.....(P100)

- *A comparison of the accuracy of ultrasound and computed tomography in common diagnoses causing acute abdominal pain.

Anaesthesia & Intensive Care Medicine.....(P101)

- *Effect of a single dose of pregabalin on post-operative pain and pre-operative anxiety in patients undergoing discectomy.

Andrology.....P102)

- *Relationship between seminal plasma zinc and semen quality in a subfertile population.

Dermatology.....(P103)

- *Nickel sensitization in orthodontically treated and non-treated female adolescents.

Psychiatry.....(P104)

- *Combination antidepressants use by GPs and psychiatrists.

Ophthalmology.....(P105)

- *Effects of peroxide-based contact lens-disinfecting systems on human corneal epithelial cells in vitro.

ENT.....(P106)

- *Digital oral photography for pediatric tonsillar hypertrophy grading.

Pediatrics

طب الأطفال

Probiotics-supplemented feeding in extremely low-birth-weight infants

التغذية المدعمة بالطلائع الحيوية في حالات الانخفاض الشديد في وزن الولادة عند الرضع

Al-Hosni M, et al.

J Perinatol 2011 May 5.

Objective: The objective of this trial was to test whether probiotic-supplemented feeding to extremely low-birth-weight (ELBW) infants will improve growth as determined by decreasing the percentage of infants with weight below the 10th percentile at 34 weeks postmenstrual age (PMA). Other important outcome measures, such as improving feeding tolerance determined by tolerating larger volume of feeding per day and reducing antimicrobial treatment days during the first 28 days from the initiation of feeding supplementation were also evaluated.

Study design: We conducted a multicenter randomized controlled double-blinded clinical study. The probiotics-supplementation (PS) group received Lactobacillus rhamnosus GG and Bifidobacterium infantis added to the first enteral feeding and continued once daily with feedings thereafter until discharge or until 34 weeks (PMA). The control (C) group received unsupplemented feedings. Infant weight and feeding volumes were recorded daily during the first 28 days of study period. Weights were also recorded at 34 weeks PMA.

Result: A total of 101 infants were enrolled (PS 50 versus C 51). There was no difference between the two groups in the percentage of infants with weight below the 10th percentile at 34 weeks PMA (PS group 58% versus C group 60%, (p-value 0.83)) or in the average volume of feeding during 28 days after study entry (PS group 59 ml/kg(-1) versus C group 71 ml/kg(-1), (p-value 0.11)). Calculated growth velocity was higher in the PS group compared with the C group (14.9 versus 12.6 g per day, (p-value 0.05)). Incidences of necrotizing enterocolitis (NEC), as well as mortality were similar between the two groups.

Conclusion: Although probiotic-supplemented feedings improve growth velocity in ELBW infants, there was no improvement in the percentage of infants with growth delay at 34 weeks PMA. There were no probiotic-related adverse events reported.

هدف البحث: تهدف هذه الدراسة إلى تحديد فائدة التغذية المدعمة بالطلائع الحيوية في حالات الانخفاض الشديد في وزن الولادة عند الرضع ودورها في تحسين النمو، وذلك من خلال إنقاص نسبة الرضع بوزن دون الشريحة المئوية 10 في الأسبوع 34 من الطور التالي للطمث. كما شملت النتائج الأخرى الهامة المقاسة التحسن في تحمل الأغذية المحدد بتحمل حجم يومي أكبر من الأغذية، والحد من أيام المعالجة بالمضادات الحيوية خلال الأيام 28 الأولى من بدء التغذية المدعمة.

نمط البحث: تم إجراء دراسة سريرية، عشوائية مضبوطة، مزدوجة التعمية، متعددة المراكز، حيث خضعت مجموعة التغذية المدعمة لإضافة العصيات اللبنية Lactobacillus rhamnosus GG وجراثيم الشفاء Bifidobacterium infantis إلى التغذية الهضمية الأولى عند الرضيع والاستمرار بإضافتها للتغذية لمرة واحدة يومياً حتى خروج الطفل من المشفى أو حتى عمر 34 أسبوعاً من الطور التالي للطمث، بينما خضعت مجموعة الشاهد لتغذية غير مدعمة. تم تسجيل وزن الرضيع وحجم التغذية اليومي خلال الأيام 28 الأولى من مدة الدراسة، كما تم تسجيل الوزن الملاحظ بعمر 34 أسبوعاً من الطور التالي للطمث.

النتائج: شملت الدراسة 101 من الرضع (50 في مجموعة التغذية المدعمة و 51 في مجموعة الشاهد). لم يكن هنالك فروقات بين المجموعتين في نسبة الرضع بوزن دون الشريحة المئوية 10% في الأسبوع 34 من الطور التالي للطمث (58% في مجموعة التغذية المدعمة مقابل 60% في مجموعة الشاهد، قيمة $p=0.83$)، أو في معدل حجم التغذية اليومي خلال الأيام 28 من بدء الدراسة (59 مل.كغ⁻¹ في مجموعة التغذية المدعمة مقابل 71 مل.كغ⁻¹ في

مجموعة الشاهد، قيمة $p=0.11$). لوحظ أن سرعة النمو المحسوبة كانت أعلى لدى مجموعة التغذية المدعمة بالمقارنة مع مجموعة الشاهد (14.9 مقابل 12.6 غ/يومياً، $p=0.05$). لوحظ أن حدوث التهاب الأمعاء والكولون النخري والوفيات كان متشابهاً بين المجموعتين. **الاستنتاجات:** على الرغم من وجود فائدة للتغذية المدعمة بالطلائع الحيوية في تحسين سرعة النمو في حالات النقص الشديد في وزن الولادة، إلا أنه لم يلاحظ تراجع في نسبة الرضع المصابين بتأخر في النمو في الأسبوع 34 من الطور التالي للطمث. من جهة أخرى لم يتم إيراد تأثيرات جانبية غير مرغوبة مرتبطة بالتغذية المدعمة بالطلائع الحيوية.

Effects of inhaled nitric oxide in neonatal hypoxemic respiratory failure from a multicenter controlled trial

تأثير أكسيد النتريك الانشافي لدى حديثي الولادة المصابين بقصور تنفسي مترافق مع نقص أكسجة الدم في دراسة محكمة متعددة المراكز

Wang YF, et al.

Chin Med J (Engl) 2011 Apr;124(8):1156-63.

Background: Hypoxemic respiratory failure (HRF) is one of the most common causes for neonatal infants requiring aggressive respiratory support. Inhaled nitric oxide (iNO) has been established routinely as an adjunct to conventional respiratory support in developed countries. The aim of this study was to investigate effects of iNO in neonates with HRF in resource limited condition with no or limited use of surfactant, high frequency oscillatory ventilation (HFOV) and extracorporeal membrane oxygenation.

Methods: A non-randomized, open, controlled study of efficacy of iNO was conducted over 18 months. Eligible term and near-term neonates from 28 hospitals with HRF (oxygenation index >15) were enrolled prospectively into two groups as either iNO or control. Oxygenation improvement and mortality as primary endpoint were determined in relation with dosing and timing of iNO, severity of underlying diseases, complications and burden. Intention-to-treat principle was adopted for outcome assessment. Response to iNO at 10 or 20 parts per million (ppm) was determined by oxygenation in reference to the control (between-group) and the baseline (within-group).

Results: Compared to 93 controls, initial dose of iNO at 10 ppm in 107 treated infants significantly improved oxygenation from first hour ($P=0.046$), with more partial- and non-responders improved oxygenation with subsequent 20 ppm NO ($P=0.018$). This effect persisted on days 1 and 3, and resulted in relatively lower mortalities (11.2% vs. 15%) whereas fewer were treated with surfactant (10% vs. 27%), HFOV ($<5\%$) or postnatal corticosteroids ($<10\%$) in both groups. The overall outcomes at 28 days of postnatal life in the iNO-treated was not related to perinatal asphyxia, underlying diseases, severity of hypoxemia, or complications, but to the early use of iNO. The cost of hospital stay was not significantly different in both groups.

Conclusions: With relatively limited use of surfactant and/or HFOV in neonatal HRF, significantly more responders were found in the iNO-treated patients as reflected by improved oxygenation in the first three days over the baseline level. It warrants a randomized, controlled trial for assessment of appropriate timing and long-term outcome of iNO.

خلفية البحث: يعد القصور التنفسي المترافق مع نقص أكسجة الدم HRF من الأسباب الشائعة التي تتطلب تطبيق معالجة داعمة تنفسية هجومية. يستخدم أكسيد النتريك وبشكل روتيني في البلدان المتطورة كعامل مساعد في عملية الدعم التنفسي التقليدية. تهدف هذه الدراسة إلى البحث في مصادر محدودة ومشروطة عن تأثير أكسيد النتريك الإنشافي في حالات القصور التنفسي المترافق مع نقص أكسجة الدم عند حديثي الولادة، ومقارنة تأثير استخدامه مع حالة عدم استخدام أو الاستخدام المحدود لعامل التوتر السطحي، أو اللجوء إلى التهوية التذبذبية عالية التواتر HFOV أو عملية الأكسجة الغشائية خارج الجسم.

طرق البحث: أجريت دراسة مفتوحة، مضبوطة، غير عشوائية خلال مدة 18 شهراً حول فعالية أكسيد النتريك الإنشافي. شملت الدراسة حديثي ولادة

(بتمام الحمل أو قرب تمام الحمل) بحالة قصور تنفسي مترافق مع نقص أكسجة الدم (مشعر الأكسجة <15) أدخلوا ضمن 28 مشفى، تم تقسيم المرضى لمجموعتين: مجموعة معالجة باستخدام أكسيد النتريك ومجموعة شاهد. تم اعتبار التحسن في الأكسجة والوفيات نقاط نهائية أساسية للدراسة، كما تم تحديد علاقتها بجرعة وتوقيت إنشاق أكسيد النتريك، شدة الأمراض المستبطنة، الاختلاطات والأعباء المتعلقة بالمرض. تم تبني مبدأ قصد المعالجة من أجل تقييم النتائج. تم تحديد الاستجابة لإعطاء أكسيد النتريك الإنشاقى بنسبة 10 أو 20 جزء بالمليون (PPM) من خلال المقارنة بين الأكسجة الملاحظة عند مجموعة المرضى والأكسجة لدى مجموعة الشاهد (المقارنة بين المجموعتين) من جهة، وبين الأكسجة الملاحظة في الحالة القاعدية (المقارنة ضمن مجموعة المرضى) من جهة أخرى.

النتائج: لوحظ بالمقارنة مع 93 حالة شاهد وبعد استخدام جرعة بدئية من أكسيد النتريك بعشر أجزاء من المليون حدوث تحسن ملحوظ من الساعة الأولى في الأكسجة لدى 107 من المواليد المعالجين ($p=0.046$)، مع تحسن إضافي في الأكسجة عند استخدام جرعة 20 جزء من المليون وذلك لدى حديثي ولادة غير مستجيبين/أو لديهم استجابة جزئية للمعالجة الأولى ($p=0.018$). استمر هذا التأثير من اليوم الأول وحتى الثالث حيث أدى إلى انخفاض نسبي في معدل الوفيات (11.2% مقابل 15%)، مع انخفاض نسبة الحاجة لتطبيق المعالجة بعامل التوتر السطحي (10% مقابل 27%)، التهوية التذبذبية عالية التواتر HFOV (دون 5%) واستخدام الستيروئيدات القشرية بعد الولادة (دون 10%) وذلك في كلا المجموعتين. لوحظ أن الحصيلة الإجمالية الملاحظة لدى مجموعة المواليد بعمر 28 يوم والمعالجين بإنشاق أكسيد النتريك غير مرتبطة بالاختناق في الفترة المحيطة بالولادة، أو الأمراض المستبطنة، أو شدة نقص الأكسجة الدموية أو الاختلاطات المرافقة، إلا أنها كانت مرتبطة بالاستخدام المبكر لأكسيد النتريك. لم يسجل اختلاف هام في كلفة البقاء في المشفى بين المجموعتين.

الاستنتاجات: بالنظر إلى الاستخدام المحدود للمعالجة بعامل التوتر السطحي مع أو بدون التهوية التذبذبية عالية التواتر HFOV في حالات القصور التنفسي المترافق مع نقص أكسجة الدم HRF، فقد لوحظت نسبة استجابة أعلى وبشكل ملحوظ لدى المرضى المعالجين بأكسيد النتريك وذلك من خلال تحسن نسبة الأكسجة خلال الأيام الثلاثة الأولى بالمقارنة مع الأكسجة في الحالة القاعدية. توجه هذه الدراسة إلى ضرورة إجراء دراسة عشوائية مضبوطة بغية تحديد الوقت الأنسب لإعطاء أكسيد النتريك الإنشاقى والنتائج الملاحظة بالإعطاء المديد.

Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dyshormonogenesis

الأسباب الوراثية لقصور الدرق الخلقي الناجم عن خلل في عملية تكون الهرمون

Grasberger H, et al.

Curr Opin Pediatr 2011 May 3.

Purpose of Review: Overview of congenital hypothyroidism caused by thyroid hormone synthesis defects, the current understanding of their pathophysiology, and clinical implications of molecular diagnoses.

Recent Findings: Genetic defects in all known thyroid-specific factors required for thyroid hormone synthesis have been described. These include defects in iodide trapping (NIS), in the facilitated iodide efflux across the apical membrane (PDS), the organification of iodide within the follicular lumen (thyroid peroxidase, DUOX2, DUOX2A2), the substrate for thyroid hormone synthesis (thyroglobulin) and the ability to recover and retain intrathyroidal iodine (iodotyrosine deiodinase). Clinical and biochemical evaluation aids in selecting the most appropriate candidate gene(s). A definite molecular diagnosis of thyroid dyshormonogenesis allows genetic counseling and has prognostic value in differentiating transient from permanent congenital hypothyroidism and predicting the response of patients to iodine supplementation as adjunct or alternative treatment to L-T4 replacement.

Summary: Congenital hypothyroidism due to thyroid dyshormonogenesis is a heterogenic disorder that may be caused by mutations in any of the known steps in the thyroid hormone biosynthesis pathway. An exact molecular diagnosis allows genetic counseling and the identification of asymptomatic mutation carriers at risk of recurrent hypothyroidism, and provides a rationale for adjunct iodide supplementation.

هدف المراجعة: إعطاء فكرة عامة حول قصور الدرق الخلقي الناجم عن خلل في اصطناع الهرمون الدرقى والمفهوم الحالي للفيزيولوجيا المرضية والدلالات السريرية للتشخيص الجزيئي.

الاكتشافات الحديثة: تم وصف العيوب الوراثية في جميع العوامل النوعية المعروفة المتعلقة بالدرق واللازمة لاصطناع الهرمون الدرقي، تتضمن هذه العيوب: العيوب في احتباس اليود (NIS)، العيوب في عملية العبور الميسر لليود عبر الغشاء القمي (PDS)، خلل توضع اليود في اللمعة الجريبية (البيروكسيداز الدرقي، DUOX2, DUOX2)، بالإضافة إلى عيوب في ركائز اصطناع الهرمون الدرقي (الغلوبولين الدرقي thyroglobulin) والقدرة على استعادة واحتجاز اليود داخل الغدة (نازعة يود اليودوتيروزين iodotyrosine deiodinase). يساعد التقييم السريري الكيميائي الحيوي في اختيار أفضل للمورثات المؤهلة. يلعب التشخيص الجزيئي المؤكد لخلل إنتاج الهرمونات الدرقية دوراً في إعطاء الاستشارة الوراثية بالإضافة إلى قيمته الإنذارية في التفريق بين الحالة العابرة وحالة قصور الدرق الخلقي الدائم، حيث يعطي فكرة مسبقة حول استجابة المرضى للمعالجة الداعمة باليود كعلاج مساعد أو بديل عن المعالجة الإغاضية باستخدام الهرمون الدرقي L-T4.

الخلاصة: تمثل حالة قصور الدرق الخلقي الناجم عن خلل في عملية تكون الهرمون الدرقي اضطراباً متغايراً الأسباب قد يحدث نتيجة لوجود طفرات في أية مرحلة من المراحل المعروفة في مسلك الاصطناع الحيوي للهرمون الدرقي. يسمح التشخيص الجزيئي الدقيق بوضع استشارة وراثية وتحديد المرضى حملة الطفرات اللاعرضية المعرضين لحدوث قصور درق ناكس، وتقديم أسباب منطقية لاستخدام اليود كعلاج مساعد.

Cord blood iron profile and breast milk micronutrients in maternal iron deficiency anemia

قياسات الحديد في دم الحبل السري والعناصر المغذية الزهيدة
في حليب الأم في حالات فقر الدم بعوز الحديد عند الأم

Ali El-Farrash R, et al.

Pediatr Blood Cancer 2011 May 5.

Background: Micronutrient deficiencies among pregnant women are widespread in low-income countries, including Egypt. Iron deficiency anemia (IDA) is the most frequent nutritional deficiency during pregnancy, with an impact on maternal and fetal morbidity and mortality. We aimed to evaluate the effect of maternal IDA and nutritional status on birth anthropometry, cord blood iron profile and breast milk micronutrients in 50 anemic (hemoglobin <11 g/dl) and 30 healthy pregnant women.

Procedure: Maternal and neonatal anthropometric measures were recorded. Hemoglobin, red blood cell (RBC) indices, and indices of iron nutriture were measured in maternal and cord blood. Breast milk minerals; iron, copper, zinc, calcium, and magnesium were assessed.

Results: Hemoglobin, RBC indices, and iron profile showed significant differences in the neonates born to anemic mothers compared to controls, particularly in moderate to severe anemia and linear correlations with maternal hemoglobin, iron, and ferritin levels were found ($P<0.01$). Anthropometric measurements of anemic mothers and their neonates were positively correlated ($P<0.05$). Breast milk micronutrients were significantly reduced in all anemic mothers showing significant relations with maternal serum iron ($P<0.01$).

Conclusions: Maternal IDA wields a significant influence on maternal and fetal nutritional status. IDA during pregnancy adversely affects both cord blood iron and breast milk mineral status, particularly in moderate to severe anemia and concurrent micronutrient deficiencies occur in maternal IDA. Further investigations including larger population of pregnant women with severe anemia are needed to verify the nutritional interrelation between maternal anemia and breast milk mineral status.

خلفية البحث: تعتبر حالات عوز العناصر الغذائية الزهيدة عند النساء الحوامل من الأمور المنتشرة بشكل واسع في البلدان ذات المدخول الاقتصادي المتدني ومن ضمنها مصر. تعتبر حالة فقر الدم بعوز الحديد أشيع حالات العوز الغذائي الملاحظة خلال الحمل، كما أن لها انعكاسات على المراضة والوفيات عند الأم والجنين على حدٍ سواء. يهدف هذا البحث إلى تقييم تأثير حالة فقر الدم بعوز الحديد عند الأم والحالة التغذوية لديها على قيم القياسات البشرية عند الولادة، قياسات الحديد في دم الحبل السري والعناصر المغذية الزهيدة في حليب الأم وذلك عند 50 من الأمهات المصابات بفقر الدم (قيم خضاب الدم دون 11 غ/دل) و30 من الحوامل السويات صحياً.

طرق البحث: تم تسجيل قيم القياسات البشرية لكل من الأم والوليد، كما تم قياس مستويات خضاب الدم، قيم مشعرات الكريات الحمراء وقياسات الحالة التغذوية للحديد وذلك في دم الأم ودم الحبل السري. تم من جهة أخرى تقييم مستويات المعادن (الحديد، النحاس، الزنك، الكالسيوم والمغنيزيوم) في حليب الأم.

النتائج: أظهرت قيم خضاب الدم، مشعرات الكريات الحمراء وقياسات الحديد اختلافات هامة عند الوليدين لأمهات مصابات بفقر الدم مقارنة بحالات الشاهد، وبشكل خاص في الدرجات المتوسطة والشديدة من فقر الدم، مع وجود ارتباطات خطية مع مستوى خضاب الدم، الحديد والفيريتين عند الأم ($p > 0.01$). لوحظ وجود علاقة إيجابية بين القياسات البشرية عند الأمهات المصابات بفقر الدم والقياسات البشرية عند أطفالهن ($p > 0.05$). لوحظ انخفاض هام في مستويات العناصر المغذية الزهيدة في حليب الأم عند جميع الأمهات المصابات بفقر الدم، مع ارتباطها بعلاقة هامة مع مستويات الحديد في مصل الأم ($p > 0.01$).

الاستنتاجات: تحمل حالة فقر الدم بعوز الحديد عند الأم تأثيرات هامة على الحالة التغذوية لكل من الأم والجنين. تؤثر هذه الحالة خلال الحمل بشكل سلبي على مستوى الحديد في دم الحبل السري والحالة التغذوية المعدنية لحليب الأم وخاصة في الحالات المتوسطة إلى الشديدة، مع إمكانية حدوث حالات عوز إضافية في العناصر الزهيدة في حالات فقر الدم بعوز الحديد عند الأم. يجب إجراء المزيد من الاستقصاءات التي تشمل مجموعات أكبر من النساء الحوامل بحالات شديدة من فقر الدم لتأكيد العلاقات الغذائية المتبادلة بين فقر الدم عند الأم وحالة المعادن في حليب الأم.

Obstetrics And Gynecology

التوليد والأمراض النسائية

The value of hysteroscopy in diagnosis of chronic endometritis in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion

أهمية تنظير الرحم في تشخيص التهاب بطانة الرحم المزمن
عند مريضات الإجهاض التلقائي المتكرر غير المفسر

Zolghadri J, et al.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011 Jan 11.

Objective: We performed this study in order to investigate the role of chronic endometritis (CE) in unexplained recurrent spontaneous abortion (RSA) and to determine the correlation between hysteroscopic and histologic findings of CE in patients with unexplained RSA. We also tried to find out the relation between CE and primary vs. secondary RSA.

Study design: One hundred and forty-two consecutive patients with unexplained RSA and 154 fertile women were enrolled in this study. All the patients and controls underwent hysteroscopy and, at the same time, endometrial biopsy. CE was suspected when hysteroscopy revealed signs of focal or diffuse endometrial hyperemia or endometrial endopolyps (less than 1mm in size). Histopathologic diagnosis of CE was based on superficial stromal edema, increased stromal density, and pleomorphic stromal inflammatory infiltrate dominated by lymphocytes and plasma cells. Results were compared between cases and controls as well as those with primary (n=61) and secondary (n=81) RSA.

Results: Patients with RSA had a significantly higher incidence of CE both hysteroscopically (67.6% vs. 27.3%; $p < 0.0001$) and pathologically (42.9% vs. 18.2%; $p < 0.0001$). The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of hysteroscopy in the diagnosis of CE were found to be 98.4%, 56.23%, 63.5% and 97.82% respectively. Patients with secondary RSA had a higher prevalence of CE both pathologically (83.9% vs. 45.9%; $p < 0.0001$) and hysteroscopically (58.1% vs. 24.6%; $p < 0.0001$).

Conclusion: CE is associated with unexplained RSA. Hysteroscopy, with high sensitivity and acceptable specificity, is suitable for the diagnosis of CE in those with unexplained RSA. CE should be taken into consideration in those with secondary unexplained RSA.

هدف البحث: تم إجراء هذه الدراسة لاستقصاء دور التهاب بطانة الرحم المزمن في حالات الإجهاض التلقائي المتكرر غير المفسر، وتحديد العلاقة بين الموجودات النسيجية وموجودات تنظير الرحم في حالات التهاب بطانة الرحم المزمن عند مريضات الإجهاض التلقائي المتكرر غير المفسر. كما ستم محاولة إيجاد العلاقة بين التهاب بطانة الرحم المزمن وحالات الإجهاض التلقائي المتكرر غير المفسر البدئية والثانوية كل على حدة.

نمط البحث: شملت هذه الدراسة 142 من مريضات الإجهاض التلقائي المتكرر غير المفسر مع 154 من النساء اللواتي لا يعانين من اضطرابات في الخصوبة. خضعت جميع المريضات وحالات الشاهد لإجراء تنظير رحم مع إجراء خزعة نسيجية من بطانة الرحم. تم الشك بوجود التهاب بطانة رحم مزمن عندما يظهر تنظير الرحم علامات موضعية أو معممة لتبيغ (احتقان hyperemia) في بطانة الرحم أو سلائل داخلية بطانية (تقيس أقل من 1 مم). اعتمد التشخيص النسيجي المرضي لالتهاب بطانة الرحم المزمن على الوذمة السدوية السطحية، زيادة كثافة السدى والرشاحة الالتهابية السدوية متعددة الأشكال والتي تسيطر فيها للمفاويات والخلايا البلازمية. تمت مقارنة النتائج الملاحظة بين مجموعة الحالات ومجموعة الشواهد بالإضافة لمقارنة حالات الإجهاض البدئي (61 حالة) والثانوي (81 حالة) من حالات الإجهاضات التلقائية المتكررة غير المفسرة.

النتائج: لوحظ أن هناك زيادة في نسبة الإصابة بالتهاب مزمن في بطانة الرحم عند مريضات الإجهاضات التلقائية المتكررة غير المفسرة وذلك بموجودات تنظير الرحم (67.6% مقابل 27.3%، $p < 0.0001$) والموجودات النسيجية التشريحية المرضية (42.9% مقابل 18.2%، $p < 0.0001$). بلغت قيم الحساسية، النوعية، القيمة التنبؤية الإيجابية والقيمة التنبؤية السلبية لتنظير الرحم في تشخيص حالات التهاب بطانة الرحم المزمن ما يلي على الترتيب: 98.4%، 56.23%، 63.5% و 97.82%. من جهة أخرى لوحظ أن مريضات الإجهاضات التلقائية المتكررة غير المفسرة الثانوية لديهن انتشار أعلى لالتهاب بطانة الرحم المزمن وذلك بموجودات التشريح المرضي (83.9% مقابل 45.9%، $p < 0.0001$) وموجودات تنظير الرحم (58.1% مقابل 24.6%، $p < 0.0001$).

الاستنتاجات: يترافق الالتهاب المزمن في بطانة الرحم مع الإجهاضات التلقائية المتكررة غير المفسرة. يمثل تنظير الرحم بحساسيته العالية ونوعيته المقبولة وسيلة مناسبة لتشخيص حالة التهاب بطانة الرحم المزمن عند مريضات الإجهاضات التلقائية المتكررة غير المفسرة. يجب أخذ حالة الالتهاب المزمن في بطانة الرحم بعين الاعتبار في حالات الإجهاضات التلقائية المتكررة غير المفسرة الثانوية بشكل خاص.

Oral estroprogestins after laparoscopic surgery to excise endometriomas: continuous or cyclic administration?

إعطاء الأستروبروجستينات الفموية بعد جراحة استئصال الأورام البطانية الرحمية بتنظير البطن:
الإعطاء المستمر مقارنة بالإعطاء الدوري

Muzii L, et al.

J Minim Invasive Gynecol 2011 Jan 22.

Study Objective: To evaluate continuous (CON) compared with cyclic (CYC) administration of combined oral estroprogestins for 6 months after laparoscopic excision of ovarian endometriomas associated with pain.

Design: Multicenter, prospective, randomized trial (Canadian Task Force classification I).

Setting: Tertiary care university hospitals.

Patients: Fifty-seven women aged 18 to 40 years with ovarian endometriomas associated with moderate to severe pelvic pain who underwent laparoscopic excision of the disease.

Interventions: Patients were randomized to receive postoperative estroprogestins for 6 months, administered as either a CON or CYC regimen.

Measurements And Main Results: At 3, 6, 12, and 24 months postoperatively, patients were evaluated for recurrence of endometriomas (defined as cysts >3 cm in greatest diameter) using ultrasonography, for recurrence of pain using a visual analog scale, and for patient satisfaction. After a minimum follow-up of 12 months (mean, 22 months), at

intent-to-treat analysis, no endometrioma recurrence was observed in the CON group, whereas there was recurrence in 1 patient (4%) in the CYC group. Pain recurred in 5 and 9 patients, respectively (17% vs 32%; $p=0.23$). Compared with pretreatment values, pain scores improved in both groups, with no significant difference between the 2 groups. Most patients in both groups were either satisfied or very satisfied, with no significant difference between treatment groups. However, compared with the CYC group, significantly more patients in the CON group experienced moderate to severe adverse effects, and therapy was discontinued (41% vs 14%; $p=0.03$).

Conclusions: Although both regimens were equally effective insofar as postoperative pain and recurrence of endometrioma, when compared with the CYC regimen, the CON regimen seems to be associated with significantly more adverse effects and discontinuation rates.

هدف البحث: تقييم دور الإعطاء المستمر مقارنةً بالإعطاء الدوري للأستروبيروجستينات الفموية لمدة 6 أشهر من استئصال الأورام البطانية الرحمية المبيضية المترافقة مع الألم من خلال تنظيم البطن.

نمط البحث: دراسة عشوائية مستقبلية متعددة المراكز (تصنيف I حسب Canadian Task Force).

مكان البحث: مشافي جامعية للعناية الثالثة.

مرضى البحث: شمل البحث 57 مريضة (أعمارهن بين 18-40 سنة) يعانين من أورام بطانية رحمية مبيضية مترافقة مع ألم حوضي متوسط أو شديد خضعن لاستئصال الآفات عبر تنظيم البطن.

التدخلات: تم تقسيم المريضات عشوائياً للخضوع لمعالجة مستمرة أو دورية بالأستروبيروجستينات الفموية لمدة 6 أشهر بعد الجراحة.

القياسات والنتائج الأساسية: تم تقييم حالة المريضات بعد الجراحة لحدوث نكس في الأورام البطانية الرحمية بفواصل 3، 6، 12 و 24 شهراً من الجراحة (تم تعريف النكس بوجود كيسات قطرها الأعظمي يفوق 3 سم من خلال الإيكو)، أو نكس لحالة الألم باستخدام سلم visual analog بالإضافة إلى مدى ارتياح المريضات ورضاهن بعد العملية. لوحظ بعد فترة متابعة امتدت لمدة 12 شهراً على الأقل (بوسطي 22 شهراً) وتحليل قصد المعالجة عدم حدوث نكس في الأورام البطانية الرحمية لدى مجموعة المعالجة المستمرة، بينما لوحظت حالة نكس واحدة (بنسبة 4%) لدى مجموعة المعالجة الدورية. حدث نكس في الألم عند 5 مريضات في مجموعة المعالجة المستمرة وعند 9 لدى مجموعة المعالجة الدورية (17% مقابل 32% على الترتيب، $p=0.23$). لوحظ بالمقارنة مع القيم الملاحظة قبل المعالجة أن مجموع نقاط الألم قد تحسنت في كلتا المجموعتين دون وجود فارق هام إحصائياً فيما بينهما. كانت معظم المريضات في كلتا المجموعتين راضيات (أو راضيات جداً) عن المعالجة دون وجود فارق هام إحصائياً بين المجموعتين العلاجيتين. تبين من جهة أخرى أن مريضات مجموعة المعالجة المستمرة عانين من تأثيرات جانبية متوسطة إلى شديدة بنسبة أكبر بالمقارنة مع مجموعة المعالجة الدورية وهو ما استدعى إيقاف المعالجة (عند 41% في مجموعة المعالجة المستمرة مقابل 14% في مجموعة المعالجة الدورية، $p=0.03$).

الاستنتاجات: على الرغم من الفعالية المتكافئة لكلتا الخطين العلاجيتين بالنسبة للألم بعد الجراحة ونكس الأورام البطانية الرحمية، إلا أن المعالجة المستمرة توافقت وبشكل هام مع تأثيرات جانبية أكبر ومعدلات أعلى لإيقاف المعالجة بالمقارنة مع المعالجة الدورية.

Oncologic and reproductive outcomes of cystectomy compared with oophorectomy as a treatment for borderline ovarian tumours

النتائج الورمية والتناسلية الملاحظة في حالات استئصال الكيسة بالمقارنة مع استئصال المبيض في معالجة أورام المبيض الحدية

Song T, et al.

Hum Reprod 2011 Apr 21.

Background: The aim of this study was to compare the oncologic and reproductive outcomes of patients with borderline ovarian tumours (BOTs) who were treated with cystectomy or unilateral salpingo-oophorectomy (USO).

Methods: The medical records of patients with BOTs who were treated between 1997 and 2009 were reviewed retrospectively. The recurrence rates were compared between the USO and cystectomy groups. The reproductive outcomes were assessed by telephone interviews.

Results: Patients with BOTs underwent a USO (n=117) or cystectomy (n=38). There were 12 patients who had recurrences: 1 patient had an invasive recurrence and 11 had borderline recurrences. The recurrence rate in the USO group (6.0%) was lower than in the cystectomy group (13.2%); however, this difference was not statistically significant ($P=0.110$). All of the patients with recurrences were successfully treated with surgery and there was no clinical evidence of disease. Of the 116 patients contacted by telephone, 113 (97.4%) resumed menstruation following the surgery, and 45 of the 52 patients (86.5%) who attempted to conceive had successful pregnancies. USO (89.2%), like cystectomy (85.7%), resulted in excellent pregnancy rates for patients with BOTs.

Conclusions: A USO is an appropriate treatment for women with BOTs who wish to preserve fertility. However, a cystectomy is a satisfactory fertility-sparing therapy when a cystectomy is the only surgical option.

خلفية البحث: تهدف هذه الدراسة إلى مقارنة النتائج الورمية والتناسلية عند مريضات أورام المبيض الحدية المعالجات باستئصال الكيسة الورمية أو باستئصال المبيض والملحقات أحادي الجانب.

طرق البحث: تم بشكل راجع مراجعة السجلات الطبية لمريضات أورام المبيض الحدية المعالجات خلال الفترة الممتدة بين عامي 1997 و 2009. تمت مقارنة معدلات النكس بين الحالات المعالجة باستئصال الكيسة الورمية والحالات المعالجة باستئصال المبيض والملحقات أحادي الجانب. تم عبر الهاتف تقييم النتائج الملاحظة على صعيد الخصوبة والحياة التناسلية.

النتائج: بلغ عدد مريضات أورام المبيض الحدية الخاضعات لعملية استئصال المبيض والملحقات أحادي الجانب 117 حالة، بينما كان عدد الخاضعات لاستئصال الكيسة 38 حالة. لوحظ حدوث نكس عند 12 مريضة، منهن حالة واحدة من النكس الغازي للورم و 11 حالة نكس حدي للورم. بلغ معدل النكس لدى مجموعة استئصال المبيض والملحقات أحادي الجانب 6%، وهو أقل من معدل النكس الملاحظ لدى مجموعة استئصال الكيسة 13.2%، إلا أن الفارق بينهما لم يكن هاماً من الناحية الإحصائية ($p=0.110$). تمت معالجة جميع حالات النكس بنجاح من خلال الجراحة دون بقاء دلائل سريرية على وجود مرض. لوحظ لدى المريضات اللواتي تم الاتصال بهن هاتفياً (116 مريضة) عودة الطمث بعد الجراحة عند 113 منهن (بنسبة 97.4%)، وحدث حمل لدى 45 من أصل 52 ممن حاولن ذلك (بنسبة 86.5%). أظهرت عملية استئصال المبيض والملحقات أحادي الجانب وبشكل مشابه لعملية استئصال الكيسة معدلات ممتازة للحمل بعد الجراحة عند مريضات أورام المبيض الحدية، 89.2% و 85.7% على الترتيب.

الاستنتاجات: تمثل عملية استئصال المبيض والملحقات أحادي الجانب إجراءً علاجياً مناسباً لدى مريضات أورام المبيض الحدية الراغبات بالمحافظة على خصوبتهن، إلا أن استئصال الكيسة يمثل خياراً علاجياً مقنعاً يحافظ على الخصوبة في الحالات التي يكون فيها استئصال الكيسة هو الخيار الجراحي الوحيد المتوافر للحالة.

Perinatal outcomes in women with subchorionic hematoma

النتائج الملاحظة في الفترة ما حول الولادة في حالات الورم الدموي تحت المشيمة

Tuuli MG, et al.

Obstet Gynecol 2011 May;117(5):1205-12.

Objective: To estimate the association between subchorionic hematoma and adverse perinatal outcomes.

Data sources: Medline, Embase, and the Cochrane Library.

Methods of study selection: We searched English language publications from January 1981 to August 2010 for cohort and case-control studies evaluating subchorionic hematoma and perinatal outcomes. The primary outcome was pregnancy loss (spontaneous abortion and stillbirth). Secondary outcomes were abruption, preterm premature rupture of membranes, preterm delivery, pre-eclampsia, and small for gestational age. Pooled odds ratios (ORs) were calculated from random effects models.

Results: Seven studies including 1,735 women with subchorionic hematoma and 70,703 controls met inclusion criteria. Subchorionic hematoma was associated with an increased risk of spontaneous abortion (from 8.9% to 17.6%; pooled OR 2.18, 95% confidence interval [CI] 1.29-3.68) and stillbirth (from 0.9% to 1.9%, pooled OR 2.09, 95% CI 1.20-3.67). The number needed to harm was 11 for spontaneous abortion and 103 for stillbirth, meaning one extra

spontaneous abortion is estimated to occur for every 11 women with subchorionic hematoma diagnosed and one extra stillbirth occurs for every 103 women with subchorionic hematoma diagnosed. Women with subchorionic hematoma were also at increased risk of abruption (from 0.7% to 3.6%, pooled OR 5.71, 95% CI 3.91-8.33), preterm delivery (from 10.1% to 13.6%, pooled OR 1.40, 95% CI 1.18-1.68), and preterm premature rupture of membranes (from 2.3% to 3.8%, pooled OR 1.64, 95% CI 1.22-2.21), but not small for gestational age (OR 1.69, 95% CI 0.89-3.19) or pre-eclampsia (OR 1.47, 95% CI 0.37-5.89). The numbers needed to harm were 34, 28, and 69 for abruption, preterm delivery, and preterm premature rupture of membranes, respectively.

Conclusions: Subchorionic hematoma is associated with an increased risk of early and late pregnancy loss, abruption, and preterm premature rupture of membranes.

هدف البحث: تحديد الترافق بين الورم الدموي تحت المشيما والنتائج السلبية في الفترة ما حول الولادة.

مصدر المعطيات: بيانات Medline، Embase، ومكتبة Cochrane.

طرق اختيار الدراسات: تم البحث في المنشورات الواردة باللغة الانكليزية بين كانون الثاني 1981 وحتى آب 2010 للدراسات الأترابية ودراسات الحالات والشواهد لتقييم العلاقة بين الورم الدموي تحت المشيما والنتائج الملاحظة في الفترة ما حول الولادة. شملت النتائج الأساسية فقدان الحمل (الإجهاض التلقائي أو الإملاص)، أما النتائج الثانوية فشملت الانفصال، انبثاق الأغشية الباكر، الولادة المبكرة، ما قبل الإجراج وصغر الجنين نسبةً لعمر الحمل. تم حساب نسب الأرجحية التراكمية من خلال نماذج التأثيرات العشوائية.

النتائج: حققت 7 دراسات بمجموع 1735 من حالات الورم الدموي تحت المشيما و70703 حالة شاهد معايير الاشتغال بهذه الدراسة. ترافق الورم الدموي تحت المشيما مع ازدياد خطر الإجهاض التلقائي (من 8.9% وحتى 17.6%، نسبة الأرجحية التراكمية 2.18، بفواصل ثقة 95%، 1.29-3.68)، وخطر الإملاص (من 0.9% وحتى 1.9%، نسبة الأرجحية التراكمية 2.09، بفواصل ثقة 95%، 1.20-3.67). بلغ الرقم اللازم لحدوث أذية 11 بالنسبة للإجهاض التلقائي و103 بالنسبة للإملاص، بمعنى حدوث حالة إجهاض تلقائي إضافية لكل 11 حالة من حالات الورم الدموي تحت المشيما، وحالة إملاص إضافية لكل 103 حالات من حالات الورم الدموي تحت المشيما. من جهة أخرى مثلت النساء المصابات بحالة الورم الدموي تحت المشيما مجموعة عالية الخطورة لحدوث الانفصال (من 0.7% وحتى 3.6%، نسبة الأرجحية التراكمية 5.71، بفواصل ثقة 95%، 3.91-8.33)، الولادة المبكرة (من 10.1% وحتى 13.6%، نسبة الأرجحية التراكمية 1.40، بفواصل ثقة 95%، 1.18-1.68) وانبثاق الأغشية الباكر (من 2.3% وحتى 3.8%، نسبة الأرجحية التراكمية 1.64، بفواصل ثقة 95%، 1.22-2.21) دون تغيير في خطر حدوث حالة صغر الجنين نسبةً لعمر الحمل (نسبة الأرجحية 1.69، بفواصل ثقة 95%، 0.89-3.19) أو ما قبل الإجراج (نسبة الأرجحية 1.47، بفواصل ثقة 95%، 0.37-5.89). بلغ الرقم اللازم لحدوث أذية 34، 28 و69 بالنسبة لحالات الانفصال، الولادة المبكرة وانبثاق الأغشية الباكر على الترتيب.

الاستنتاجات: تتوافق حالة الورم الدموي تحت المشيما مع زيادة خطر فقدان الباكر والمتأخر للحمل، الانفصال وانبثاق الأغشية الباكر.

Vitamin D status in pregnant Omanis: A disturbingly high proportion of patients with low vitamin D stores

تقييم حالة الفيتامين D لدى النساء الحوامل في عُمان: نسبة كبيرة ومقلقة من حالات انخفاض مخازن الفيتامين D

Al Kalbani M, et al.

Sultan Qaboos Univ Med J 2011 Feb;11(1):52-5.

Objectives: The objective of this study was to determine the vitamin D status of pregnant Omanis by measurement of their circulating 25 hydroxy vitamin D levels.

Methods: Blood samples were obtained from a cohort of 103 consecutive healthy pregnant Omanis at the Armed Forces Hospital, Muscat, on their first antenatal visit. The study took place in May, June and July 2010.

Results: Vitamin D deficiency was present in 34 (33%) of patients (25OHD3 <25 nmol/L), 'at risk' levels were found in 67 (65%) patients (25OHD3 25-50 nmol/L); two patients (1.9%) had values between 50 and 75 nmol/L, and no patients in the optimal range >75 nmol/L.

Conclusion: If confirmed, these findings indicate the need for vitamin D replacement during pregnancy and lactation.

Although not evidence based we recommend at least 1000 IU of cholecalciferol, (vitamin D3) daily.

هدف البحث: تحديد حالة الفيتامين D لدى النساء الحوامل في عُمان وذلك من خلال قياس مستويات 25-هيدروكسي فيتامين D في الدوران.
طرق البحث: أخذت وبالتتابع عينات دم من 103 من النساء العُmaniات، أتراب حوامل وسويات صحياً وذلك خلال زيارة المتابعة الأولى قبل الولادة لمستشفى القوات المسلحة في مسقط. أجريت الدراسة خلال أشهر أيار، حزيران وتموز من العام 2010.
النتائج: لوحظ وجود عوز في الفيتامين D لدى 34 مريضة (بنسبة 33%) (مستوى 25OHD3 أقل من 25 نانومول/ل)، ووجدت مستويات قريبة من حالة العوز (حالة خطورة لحدوث العوز) عند 67 مريضة (بنسبة 65%) (مستوى 25OHD3 بين 25-50 نانومول/ل)، وتراوح قيم 25OHD3 بين 50-75 نانومول/ل عند مريضتين اثنتين (بنسبة 1.9%) ولم تلاحظ القيم المثلى للفيتامين D (<75 نانومول/ل) عند أي مريضة.
الاستنتاجات: تدعو هذه المعطيات -إذا ما تم تأكيدها- إلى الحاجة لتعويض الفيتامين D خلال الحمل والإرضاع. وبالرغم من عدم تأكيد ذلك بالدلائل، يوصى بإعطاء 1000 وحدة دولية على الأقل من Cholecalciferol (فيتامين D3) يومياً.

Surgery

الجراحة

Meta-analysis of laparoscopic versus open resection for hepatocellular carcinoma

مراجعة بحثية نهائية مقارنة بين الاستئصال بتتنظير البطن والاستئصال بالطريق المفتوح لسرطانة الخلية الكبدية

Zhou YM, et al.

Dig Dis Sci 2011 Jan 23.

Background: Laparoscopic liver resection (LLR) remains to be established as a safe and effective alternative to open liver resection (OLR) for hepatocellular carcinoma (HCC).

Aims: The aim of this meta-analysis is to compare laparoscopic versus open resection for HCC with regard to perioperative and oncologic outcomes.

Methods: A literature search was performed to identify comparative studies reporting outcomes for both laparoscopic and open resection for HCC. Pooled odds ratios (OR) and weighted mean differences (WMD with 95% confidence intervals (95% CI) were calculated using either the fixed effects model or random effects model.

Results: Ten nonrandomized controlled studies matched the selection criteria and reported on 494 subjects, of whom 213 underwent LLR and 281 underwent OLR for HCC. Compared with the perioperative results of open surgery, reports on laparoscopic resection indicate potentially favourable outcomes in terms of operative blood loss (WMD: -160.57, 95% CI: -246.49 to -74.66), blood transfusion requirement (OR: 0.39, 95% CI: 0.18 to 0.86), postoperative morbidity (OR: 0.48, 95% CI: 0.29 to 0.78), and length of hospital stay (WMD: -5.53, 95% CI: -7.89 to -3.16). Concerning the oncologic outcomes, there was no difference between groups in surgical margin, overall survival and disease-free survival.

Conclusions: LLR for HCC is superior to the OLR in terms of its perioperative results and does not compromise the oncological outcomes. Therefore, LLR may be an alternative choice for treatment of HCC.

خلفية البحث: تبقى عملية استئصال الكبد بتتنظير البطن عملية آمنة وفعالة كبديل عن الاستئصال بالطريق المفتوح في حالات سرطانة الخلية الكبدية HCC.

هدف البحث: تهدف هذه المراجعة البحثية النهائية إلى المقارنة بين الاستئصال بالطريق المفتوح والاستئصال بتتنظير البطن لحالات سرطانة الخلية الكبدية وذلك بالنسبة للنتائج الملاحظة في الفترة ما حول الجراحة والنتائج الورمية.

طرق البحث: تم إجراء بحث عبر المنشورات الطبية لتحديد دراسات المقارنة التي أوردت نتائج الجراحة التنظيرية والجراحة المفتوحة في سياق معالجة

حالات سرطانة الخلية الكبدية. تم حساب نسب الأرجحية التراكمية والفروقات الوسطية الموزونة (WMD بفواصل ثقة 95%) باستخدام نموذج التأثيرات الثابتة أو نموذج التأثيرات العشوائية.

النتائج: حققت 10 دراسات عشوائية مضبوطة المعايير المعتمدة في البحث بمجموع 494 حالة، خضع 213 مريضاً إلى استئصال كبد بتنظير البطن، في حين خضع 281 آخرين إلى استئصال كبد بالطريق المفتوح لحالة سرطانة خلية كبدية. لوحظ بالمقارنة مع النتائج ما حول الجراحة بالطريق المفتوح وجود معطيات مفضلة للاستئصال بتنظير البطن من ناحية فقدان الدم خلال الجراحة (WMD: -160.57، بفواصل ثقة 95%، -246.49 وحتى -74.66)، الحاجة لنقل الدم (نسبة الأرجحية 0.39، بفواصل ثقة 95%، 0.18 وحتى 0.86)، المراضة بعد العملية (نسبة الأرجحية 0.48، بفواصل ثقة 95%، 0.29 وحتى 0.78) ومدة البقاء في المشفى (WMD: -5.53، بفواصل ثقة 95%، -7.89 وحتى -3.16). أما بالنسبة للنتائج الورمية فلم تلاحظ فروقات هامة بين المجموعتين في الحواف الجراحية، معدلات البقاء الإجمالية ومدة التحرر من المرض.

الاستنتاجات: تحتل جراحة استئصال الكبد بتنظير البطن أفضلية على الجراحة المفتوحة في حالات سرطانة الخلية الكبدية بالنسبة للنتائج ما حول الجراحة مع عدم وجود تراجع مرافق في النتائج الورمية، ولهذا فإن هذه الجراحة تمثل خياراً بديلاً في معالجة حالات سرطانة الخلية الكبدية.

A 5-year experience with laparoscopic adjustable gastric banding-focus on outcomes, complications, and their management

حصيلة خبرة 5 سنوات في عملية تطويق المعدة المعدلة بتنظير البطن مع التركيز على النتائج، الاختلاطات وتدبيرها

Michalik M, et al.

Obes Surg 2011 May 27.

Background: Laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB) remains the most popular surgical modality for obesity management in Europe. The aim of this publication is to present a 5-year experience in obesity treatment with LAGB operation with the assessment of outcomes, frequency of complications, and their management. Management of the band-related complications is crucial for continuous obesity treatments, despite the fact of initial failure, allowing further excess weight loss in patients with morbid obesity.

Methods: One hundred sixty patients underwent the LAGB procedure with standard pars flaccida technique during the years 2005-2009. A retrospective analysis of the data was performed; chi-squared test and Student's t test at the level of significance of $p < 0.05$ were used. Information on reoperations was gathered from hospital case notes.

Results: In the presented group, the mean body mass index (BMI) was 48.13 kg/m² (33.46-83.04 kg/m²); standard deviation [SD] ± 8.45 . Of the patients, 36.2% had super morbid obesity with BMI > 50 kg/m². The mean observation period reached 549 days, with the mean number of control visits of 4.2 (1-12). The mean percentage of excess weight loss during the observation period was 34% (from -9.9% to 85.1%; SD ± 20.6), with the mean body mass reduction of 24.4 kg. Complications appeared in 30 patients (20.1%). Twenty-four patients (16.1%) required reoperation. There were no mortalities recorded.

Conclusions: The mean operative time of 59 min was relatively short. Morbidity and mortality rates were comparable to many published series. Failure or complications of LAGB did not stop the obesity treatment. Most of the band-related complications occurred late and could be provided for laparoscopically.

خلفية البحث: تبقى عملية تطويق المعدة المعدلة بتنظير البطن LAGB أكثر الأنماط الجراحية شيوعاً في تدبير حالات البدانة في أوروبا. تهدف هذه المقالة إلى عرض خبرة 5 سنوات في معالجة البدانة بعملية تطويق المعدة المعدلة بتنظير البطن LAGB مع تقييم النتائج الملاحظة، تواتر حدوث الاختلاطات وتدبيرها. تعتبر خطة تدبير الاختلاطات المتعلقة بعملية التطويق من الأمور الأساسية في استمرار معالجات البدانة، والتي رغم فشلها في المراحل الأولى إلا أنها تسمح بإنقاص المزيد من الوزن الزائد عند مرضى البدانة المرضية.

طرق البحث: خضع 160 مريضاً لعملية تطويق المعدة المعدلة بتنظير البطن LAGB مع تقنية الجزء الرخو المعياري خلال الفترة بين عامي 2005 - 2009. تم إجراء تحليل راجع للمعطيات، مع استخدام اختبار كاي مربع واختبار Student's t لتقدير درجة الأهمية الإحصائية عند قيمة $p > 0.05$. تم جمع المعلومات حول حالات إعادة العملية من سجلات الحالات في المشفى.

النتائج: بلغ متوسط قيمة مؤشر كتلة الجسم BMI في المجموعة المقدمة 48.13 كغ/م² (33.46-83.04 كغ/م²، بانحراف معياري ± 8.45). لوحظ أن 36.2% من المرضى لديهم بدانة مفرطة مرضية وبمؤشر كتلة جسم < 50 كغ/م². بلغ متوسط مدة المراقبة 549 يوماً، فيما بلغ متوسط عدد زيارات المراقبة 4.2 (تراوح بين 1-12 زيارة). بلغ متوسط النسبة المئوية لخسارة الوزن الزائد خلال فترة المراقبة 34% (تراوح بين -9.9% و 85.1% بانحراف معياري ± 20.6)، مع تناقص في متوسط كتلة الجسم بمقدار 24.4 كغ. سجل حدوث اختلاطات عند 30 مريضاً (بنسبة 20.1%)، فيما احتاج 24 مريضاً (بنسبة 16.1%) لإعادة العملية، ولم يسجل حدوث وفيات.

الاستنتاجات: بلغ متوسط مدة الجراحة 59 دقيقة وهو زمن قصير نسبياً. لوحظ أن معدلات المراضة والوفيات مشابهة لما هو وارد في الكثير من الدراسات المنشورة الأخرى. لا تؤدي عملية الفشل أو حدوث الاختلاطات في سياق عملية تطويق المعدة المعدلة بتنظير البطن LAGB إلى إيقاف خطة معالجة البدانة. تحدث معظم الاختلاطات المتعلقة بعملية التطويق في مراحل متأخرة ويمكن تدبيرها من خلال تنظير البطن.

Identification and validation of Kallikrein-related peptidase 11 as a novel prognostic marker of gastric cancer based on immunohistochemistry

تحديد وتوثيق الببتيداز 11 المتعلق بالكالكريين كواسم إنذاري واعد لسرطان المعدة من خلال الكيمياء النسيجية المناعية

Wen YG, et al.

J Surg Oncol 2011 May 25.

Background and objectives: It is important to identify and validate the differentially expressed genes in gastric cancer to screen diagnostic and/or prognostic tumor markers.

Methods: cDNA expression microarray, gene set enrichment analysis, and bioinformatics approaches were used to screen the differentially expressed genes between gastric cancer tissues and adjacent non-cancerous mucosa. A novel candidate prognostic marker, Kallikrein-related peptidase 11 (KLK11), was validated in 400 Chinese gastric cancer patients. KLK11 expression in gastric cancer tissues was detected using real-time PCR and Western blot. KLK11 protein expression was further analyzed by immunostaining on tissue microarray, followed with clinicopathological significance and survival analysis.

Results: KLK11 expression was significantly decreased in gastric cancer compared with that in normal gastric mucosa ($P < 0.001$). Furthermore, KLK11 expression was much lower in poorly differentiated cancer samples than that in well-differentiated group ($P < 0.01$). Survival analysis showed that negative KLK11 expression was associated with nearly fivefold increased risk of distant metastasis after curative gastrectomy (HR 4.65, $P < 0.01$). Multivariate Cox regression analysis showed that KLK11 expression emerged as a significant independent prognostic factor for disease-free survival and overall survival ($P < 0.05$).

Conclusions: The results indicated that KLK11 expression was decreased in gastric cancer and might serve as a novel independent prognostic marker.

خلفية وهدف البحث: من الأهمية بمكان تحديد وتوثيق المورثات متباينة التعبير في حالات سرطان المعدة وذلك لغرض وضع الواسمات التشخيصية و/أو الإنذارية للورم.

طرق البحث: استخدمت طرق المصفوفات الدقيقة للتعبير عن cDNA، تحليل إغناء المجموعات المورثية والمقاربات المعلوماتية الحيوية من أجل إجراء مسح للمورثات متباينة التعبير في أنسجة سرطان المعدة والأغشية المخاطية المجاورة غير المسرطنة. تم توثيق أحد الواسمات الإنذارية الواعدة (وهو الببتيداز 11 المتعلق بالكالكريين، KLK11) لدى 400 مريضاً من مرضى سرطان المعدة في الصين. تم تحري التعبير عن KLK11 في أنسجة سرطان المعدة باستخدام تفاعل سلسلة البوليميراز بالزمن الفعلي PCR واختبار Western blot. تم أيضاً تحليل التعبير عن بروتين KLK11 بطريقة التلوين المناعي للمصفوفات الدقيقة النسيجية، تبعه تحليل للأهمية السريرية للأمراضية وتقييم البقايا.

النتائج: لوحظ انخفاض ملحوظ للتعبير عن KLK11 في حالات سرطان المعدة بالمقارنة مع المخاطية المعدية الطبيعية ($p > 0.001$). علاوة على ذلك فقد كان التعبير عن KLK11 أكثر انخفاضاً في العينات السرطانية ضعيفة التمايز بالمقارنة مع العينات جيدة التمايز ($p > 0.01$). أظهر تقييم البقايا ارتباط التعبير السلبي عن KLK11 مع ازدياد خطر وجود نقائل ورمية بعيدة بمعدل خمسة أضعاف تقريباً، وذلك بعد إجراء استئصال معدة علاجي

(نسبة الخطورة $HR=4.65$, $p>0.01$). أظهر تحليل تقيقر Cox متعدد المتغيرات أن التعبير عن KLK11 يعتبر عاملاً إنذارياً مستقلاً وهاماً لفترة البقاء مع التحرر من المرض وكذلك للبقاء الإجمالية ($p>0.05$).
الاستنتاجات: أشارت النتائج إلى حدوث انخفاض في التعبير عن KLK11 في حالات سرطان المعدة وهو ما قد يوجه لدوره كواسم إنذاري مستقل وواعد.

Outcome for patients with essential trigeminal neuralgia treated with linear accelerator stereotactic radiosurgery
النتائج الملاحظة عند مرضى ألم العصب ثلاثي التوائم مجهول السبب المعالجين بالمسرّع الخطي عبر الجراحة الإشعاعية المعتمدة على التوضيع التجسيمي SRS

Dos Santos MA, et al.

Stereotact Funct Neurosurg 2011 May 25;89(4):220-225.

Background: Stereotactic radiosurgery (SRS) is one option for treatment of trigeminal neuralgia, after unsuccessful conservative approaches.

Objectives: The objective of this study was to retrospectively evaluate our institutional results in the management of patients with idiopathic trigeminal neuralgia treated with linear accelerator SRS.

Methods: Fifty-two patients were treated between January 1998 and December 2009 and were followed for more than 6 months (median: 26.6 months). Forty-seven patients (90%) had undergone previous surgery before SRS. The target dose ranged from 50 to 80 Gy.

Results: After SRS, 9 patients presented complete remission of the pain, and 21 were pain free but still under medication. Eleven patients reported a relief of more than 50% in crisis frequency. In 9 patients, no significant improvements were seen, and 2 presented an exacerbation of the pain. After an average period of 20 months, 15 patients reported pain recurrence. Results were better in patients older than 60 years ($p=0.019$). Nineteen patients presented facial numbness after SRS, with a trend toward favorable treatment response ($p=0.06$).

Conclusion: SRS is an effective alternative to the treatment of essential trigeminal neuralgia, with long-lasting pain relief in more than 50% of the patients. Better results were seen with patients aged more than 60 years.

خلفية البحث: تعتبر الجراحة الإشعاعية المعتمدة على التوضيع التجسيمي (SRS) أحد الخيارات العلاجية في حالات ألم العصب ثلاثي التوائم وذلك بعد فشل المقاربات العلاجية المحافظة.

هدف البحث: إجراء تقييم راجع للنتائج الملاحظة في مركز البحث لحالات تدبير مرضى ألم العصب ثلاثي التوائم مجهول السبب والذين تمت معالجتهم من خلال المسرع الخطي عبر الجراحة الإشعاعية المعتمدة على التوضيع التجسيمي SRS.

طرق البحث: تم تقييم حالة 52 مريضاً خلال الفترة بين كانون الثاني 1998 وكانون الأول 2009، مع متابعة الحالات لمدة 6 أشهر على الأقل (بوسيط مدة متابعة 26.6 شهراً). خضع 47 مريضاً (بنسبة 90%) لجراحة سابقة قبل إجراء الجراحة الإشعاعية المعتمدة على التوضيع التجسيمي. تراوحت الجرعة الهدف المطبقة بين 50-80 غراي.

النتائج: لوحظ بعد إجراء الجراحة الإشعاعية تراجع كامل للألم عند 9 مرضى، مع تحرر 21 مريضاً من الألم ولكن مع استمرار المعالجة الدوائية. أظهر 11 مريضاً تحسناً بأكثر من 50% في تواتر أزمات المرض، بينما لم يظهر 9 مرضى تحسن ملموس في أعراضهم، وتفاقم الألم لدى مريضين آخرين. لوحظ بعد فترة متابعة وسطية بلغت 20 شهراً نكس حالة الألم عند 15 مريضاً. تبين أن النتائج الملاحظة كانت أفضل لدى المرضى فوق سن 60 سنة ($p=0.019$). عانى 19 مريضاً من نمل في الوجه بعد إجراء الجراحة الإشعاعية المعتمدة على التوضيع التجسيمي، مع ميل حالتهم لاستجابة جيدة للمعالجة ($p=0.06$).

الاستنتاجات: تمثل الجراحة الإشعاعية المعتمدة على التوضيع التجسيمي SRS بديلاً علاجياً فعالاً للمعالجة التقليدية في حالات ألم العصب ثلاثي التوائم، مع حدوث تحسن واضح وطويل الأمد في الألم في أكثر من 50% من الحالات. لوحظت نتائج أفضل لهذه المعالجة عند المرضى فوق الستين من العمر.

Functional outcomes of conservatively treated clavicle fractures

النتائج الوظيفية الملاحظة في المعالجات المحافظة لكسور الترقوة

Bajuri MY, et al.

Clinics (Sao Paulo) 2011;66(4):635-9.

Objective: The main aim of the study was to analyze the outcomes of clavicle fractures in adults treated non-surgically and to evaluate the clinical effects of displacement, fracture patterns, fracture location, fracture comminution, shortening and fracture union on shoulder function.

Methods: Seventy clavicle fractures were non-surgically treated in the Orthopedics Department at the Tuanku Ja'afar General Hospital, a tertiary care hospital in Seremban, Malaysia, an average of six months after injury. The clavicle fractures were treated conservatively with an arm sling and a figure-eight splint for three weeks. No attempt was made to reduce displaced fractures, and the patients were allowed immediate free-shoulder mobilization, as tolerated. They were prospectively evaluated clinically and radiographically. Shoulder function was evaluated using the Constant scoring technique.

Results: There were statistically significant functional outcome impairments in non-surgically treated clavicle fractures that correlated with the fracture type (comminution), the fracture displacement (21 mm or more), shortening (15 mm or more) and the fracture union (malunion).

Conclusion: This article reveals the need for surgical intervention to treat clavicle fractures and improve shoulder functional outcomes.

هدف البحث: يهدف هذا البحث إلى تحليل النتائج الملاحظة لحالات كسور الترقوة عند البالغين المعالجة بالطرق غير الجراحية وتقييم التأثيرات السريرية لتبدل الكسر، نمط الكسر ومكانه، تفتت الكسر، تقاصر والتحام الكسر على وظيفة الكتف.

طرق البحث: تمت معالجة 70 من حالات كسور الترقوة بالطرق غير الجراحية في قسم الجراحة العظمية في مستشفى Tuanku Ja'afar في مدينة Seremban في ماليزيا وذلك بعد فترة وسطيّة 6 أشهر من الأذية. تمت معالجة كسور الترقوة بشكل محافظ من خلال رباط معلق للذراع وجبيرة بشكل العدد 8 وذلك لمدة 3 أسابيع. لم تجر أية محاولات لرد تبدل الكسر، كما سمح للمرضى بتحريك الكتف بشكل حر وفوري تبعاً لقدرتهم على ذلك. تم بشكل مستقبلي تقييم حالة المرضى سريرياً وشعاعياً، كما تم تقييم وظيفة الكتف باستخدام تقنية نقاط Constant.

النتائج: لوحظ وجود اختلالات وظيفية هامة إحصائياً في حالات كسور الترقوة المعالجة بالطرق غير الجراحية، ترتبط هذه الاختلالات بنمط الكسر (التفتت)، تبدل الكسر (21 ملم أو أكثر)، تقاصر الكسر (15 ملم أو أكثر) والتحام الكسر (الالتحام المعيب للكسر).
الاستنتاجات: تظهر هذه الدراسة الحاجة للتدخل الجراحي في معالجة كسور الترقوة وتحسين النتائج الوظيفية للكتف.

Cardiovascular Diseases

الأمراض القلبية الوعائية

Genetic polymorphism of interleukin-6 gene and susceptibility to acute myocardial infarction

التعددية الشكلية المورثية في مورثة الإنترلوكين-6 وقابلية حدوث احتشاء العضلة القلبية الحاد

Vakili H, et al.

Coron Artery Dis 2011 Apr 20.

Objectives: Inflammatory processes play a pivotal role in the pathogenesis of atherosclerosis. Genes coding for

cytokines such as interleukin-6 (IL-6) are candidates for predisposing to the risk of coronary artery disease. The aim of this study was to investigate whether molecular polymorphism of the IL-6 gene is involved in the predisposition to acute myocardial infarction (AMI).

Methods: Genomic DNA and peripheral blood mononuclear cells of patients with AMI and controls were extracted. IL-6 gene variations were evaluated by polymerase chain reaction followed by restriction enzyme analysis. The mRNA expression of IL-6 gene and plasma levels of IL-6 and C-reactive protein (CRP) were analyzed.

Results: The prevalence of 'C' allele in -174 G/C variation was higher in patients with AMI than in controls. The IL-6 -174 'C' allele is associated with high levels of IL-6 in the patients, of which the patients with CC and GC genotypes significantly have higher IL-6 concentrations, respectively. Increased CRP concentrations were associated with -174 G/C variation in the patients compared with controls. The mRNA expression levels of IL-6 were significantly higher in the patient compared with controls ($P < 0.001$).

Conclusion: The findings of this study indicate the relationship between IL-6 gene polymorphism and the risk of AMI, which suggests that genetic polymorphism in IL-6 gene, might be helpful for determining susceptibility to AMI in Iranian patients. In addition, susceptibility to AMI might be related to IL-6 gene expression, which affects its plasma levels. CRP plasma levels also were associated with IL-6 gene variation in the patients.

هدف البحث: تلعب الحديثة الالتهابية دوراً أساسياً في إصابات تصلب العصيدى. تعتبر المورثات المشفرة للسيتوكينات مثل الإنترلوكين-6 (IL-6) مرشحة للعب دور مؤهب لحدوث آفات القلب الإكليلية. تهدف هذه الدراسة إلى استقصاء دور التعددية الشكلية الجزيئية في مورثة الإنترلوكين-6 في التأهب لاحتشاء العضلة القلبية الحاد.

طرق البحث: تم استخلاص دنا المادة الوراثية (الدنا المجينى) وخلايا وحيدة النوى من الدم المحيطى من مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد. تم تقييم التغيرات الملاحظة في مورثة الإنترلوكين-6 من خلال تفاعل سلسلة البوليميراز PCR ومن ثم عبر التحليل بأنزيمات اقتطاع الدنا. تم تحليل التعبير عن الرنا المرسال mRNA الخاص بمورثة الإنترلوكين-6 والمستويات البلازمية من الإنترلوكين-6 والبروتين الارتكاسى C. **النتائج:** لوحظ أن انتشار الأليل C في التغايرية -174 G/C كان أعلى وبشكل هام عند مرضى احتشاء العضلة القلبية الحاد مقارنة مع حالات الشاهد. ترافق الأليل 'C' -174 في مورثة الإنترلوكين-6 مع مستويات مرتفعة من الإنترلوكين-6 لدى المرضى، وبين هؤلاء لوحظ أن مرضى الأنماط الوراثية CC و GC لديهم تراكيز أعلى وأعلى على الترتيب من الإنترلوكين-6. ترافق ارتفاع تراكيز البروتين الارتكاسى C مع التغايرية -174 G/C عند مجموعة المرضى بالمقارنة مع مجموعة الشاهد. لوحظ أن التعبير عن الرنا المرسال mRNA الخاص بمورثة الإنترلوكين-6 كان أعلى وبشكل هام لدى مجموعة المرضى بالمقارنة مع مجموعة الشاهد ($p > 0.001$).

الاستنتاجات: تشير موجودات هذه الدراسة لوجود علاقة بين التعددية الشكلية في مورثة الإنترلوكين-6 وخطر احتشاء العضلة القلبية الحاد، وهو ما يقترح أن هذه التعددية الشكلية قد تكون مفيدة في تحديد قابلية حدوث احتشاء العضلة القلبية الحاد لدى المرضى الإيرانيين. بالإضافة لما سبق فإن قابلية احتشاء العضلة القلبية قد ترتبط بالتعبير عن مورثة الإنترلوكين-6 والذي يؤثر على المستويات البلازمية من الإنترلوكين-6. من جهة أخرى لوحظ ترافق المستويات البلازمية من البروتين الارتكاسى C مع التغيرات في مورثة الإنترلوكين-6 لدى مجموعة المرضى.

The relationship between tenascin-C levels and the complexity of coronary lesion after myocardial infarction

العلاقة بين مستويات tenascin-C ومدى تعقيد الآفة الإكليلية بعد احتشاء العضلة القلبية

Celik A.

J Atheroscler Thromb 2011 Apr 21.

Aim: The increase of tenascin-C levels after myocardial infarction has been demonstrated by previous studies. The relationship between tenascin-C and the grade of stenosis in the infarct-related coronary artery was indeterminate. The aim of this study was to evaluate the relationship between tenascin-C levels and total occlusion after acute

myocardial infarction.

Method: Fifty-nine patients with subacute anterior myocardial infarction were divided into two groups according to their having a totally or subtotally occluded left anterior descending artery. Plasma tenascin-C, troponin I, CK-MB, uric acid, mean platelet volume, and lipid profile levels were also measured.

Results: The history of the smoking rate, hypertension and diabetes mellitus were similar in both groups. Hemoglobin, mean platelet volume, serum creatinine, CK-MB, troponin I, serum lipid profile and uric acid levels were similar in the two groups. The CRP and tenascin-C levels were significantly higher in the total occlusion group. Tenascin-C levels were highest in patients with proximal LAD total occlusion and lowest in patients with subtotal LAD occlusion. The tenascin-C levels were correlated with the grade of stenosis ($r=0.602$, $p<0.001$).

Conclusion: This study demonstrates that higher tenascin-C levels were related with the total occlusion and inflammation after MI.

هدف البحث: لقد لاحظت الدراسات السابقة حدوث ارتفاع في مستويات tenascin-C بعد احتشاء العضلة القلبية، إلا أنه لم يتم تحديد العلاقة بين tenascin-C ودرجة التضيق في الشريان الإكليلي المغذي لمنطقة الاحتشاء. تهدف هذه الدراسة إلى تقييم العلاقة بين مستويات tenascin-C والانسداد الكلي للشريان بعد حدوث احتشاء العضلة القلبية الحاد.

طرق البحث: شملت الدراسة 59 من مرضى احتشاء العضلة القلبية الأمامي تحت الحاد، تم تقسيمهم إلى مجموعتين تبعاً لوجود انسداد تام أو جزئي (تحت تام) في الشريان الإكليلي الأمامي النازل الأيسر. تم قياس المستويات البلازمية من tenascin-C، التروبونين I، الكرياتينين كيناز CK-MB، حمض البول، حجم الصفائح الوسطي MPV ومستويات شحوم الدم.

النتائج: كان وجود سوابق تدخين، فرط التوتر شرياني أو داء سكري متشابهاً في كلتا المجموعتين. كما كانت مستويات خضاب الدم، حجم الصفائح الوسطي MPV، مستوى الكرياتينين في المصل، مستوى الكرياتينين كيناز CK-MB، التروبونين I ومستويات شحوم المصل وحمض البول متشابهة في المجموعتين. لوحظ أن مستويات البروتين الارتكاسي C (CRP) و tenascin-C كانت أعلى وبشكل هام لدى مجموعة الانسداد التام. لوحظت القيم الأعلى لمستويات tenascin-C لدى مرضى الانسداد التام القريب في الشريان الإكليلي الأمامي النازل الأيسر LAD، بينما لوحظت القيم الأقل لدى مرضى الانسداد الجزئي (تحت التام) في هذا الشريان. لوحظ ارتباط بين مستويات tenascin-C ودرجة التضيق ($r=0.602$, $p<0.001$).
الاستنتاجات: تظهر هذه الدراسة ارتباط المستويات المرتفعة من tenascin-C مع الانسداد التام وحالة الالتهاب بعد احتشاء العضلة القلبية.

Pulmonary Diseases

الأمراض الصدرية

Adipokine resistin predicts anti-inflammatory effect of glucocorticoids in asthma

دور resistin في التنبؤ بالتأثير المضاد للالتهاب للستيرويدات القشرية السكرية في حالات الربو

Leivo-Korpela S, et al.

J Inflamm (Lond) 2011 May 26;8(1):12.

Background: Adipokines are protein mediators secreted by adipose tissue. Recently, adipokines have also been involved in the regulation of inflammation and allergic responses, and suggested to affect the risk of asthma especially in obese female patients. We assessed if adipokines predict responsiveness to glucocorticoids and if plasma adipokine levels are associated with lung function or inflammatory activity also in non-obese (body mass index (BMI) [less than or equal to] 30 kg/m²) women with newly-diagnosed steroid-naïve asthma.

Methods: Lung function, exhaled NO, plasma levels of adipokines leptin, resistin, adiponectin and adipisin, and inflammatory markers were measured in 35 steroid-naïve female asthmatics and in healthy controls. The measurements were repeated in a subgroup of asthmatics after 8 weeks of treatment with inhaled fluticasone. Adipokine concentrations

in plasma were adjusted for BMI.

Results: High baseline resistin concentrations were associated with a more pronounced decrease in serum levels of eosinophil cationic protein (ECP) ($r=-0.745$, $p=0.013$), eosinophil protein X (EPX) ($r=-0.733$, $p=0.016$) and myeloperoxidase (MPO) ($r=-0.721$, $p=0.019$) during fluticasone treatment. In asthmatics, leptin correlated positively with asthma symptom score and negatively with lung function. However, no significant differences in plasma adipokine levels between non-obese asthmatics and healthy controls were found. The effects of resistin were also investigated in human macrophages in cell culture. Interestingly, resistin increased the production of proinflammatory factors IL-6 and TNF-alpha and that was inhibited by fluticasone.

Conclusions: High resistin levels predicted favourable anti-inflammatory effect of inhaled glucocorticoids suggesting that resistin may be a marker of steroid-sensitive phenotype in asthma. High leptin levels were associated with a more severe disease suggesting that the link between leptin and asthma is not restricted to obesity.

خلفية البحث: تمثل الأديبوكينات adipokines وسائط بروتينية يفرزها النسيج الشحمي. تبين مؤخراً تدخل هذه الوسائط في تنظيم العملية الالتهابية وردود الفعل التحسسية، كما يعتقد بدورها في خطر الإصابة بالربو وبخاصة لدى النساء البدنيات. تم في هذه الدراسة تقييم دور adipokines في التنبؤ بالاستجابة للستيروئيدات القشرية السكرية، وما إذا كانت مستويات الـ adipokine في البلازما ترتبط بوظيفة الرئة أو بالفعالية الالتهابية عند النساء غير البدنيات أيضاً (مشعر كتلة الجسم BMI أقل أو يساوي 30 كغ/م²) والمشخص لديهن مؤخراً ربو ستيروئيدي صريح.

طرق البحث: تم قياس وظائف الرئة، مستوى NO المزفور، المستويات البلازمية من leptin، resistin، adiponectin وadipsin، بالإضافة إلى الواسمات الالتهابية عند 35 أنثى لديهن ربو ستيروئيدي صريح، ومجموعة من النساء الصحيحات كمجموعة شاهد. تم تكرار إجراء القياسات في مجموعة فرعية من مريضات الربو بعد 8 أسابيع من المعالجة بـ fluticasone الإنشافي. تم تعديل تراكيز adipokine في البلازما تبعاً لمشعر كتلة الجسم.

النتائج: لوحظ ارتباط ارتفاع التراكيز القاعدية من resistin مع تناقص أوضح في المستويات المصلية من البروتين الكاتيوني الإيوزيني ECP ($r=-0.745$, $p=0.013$)، البروتين الإيوزيني X (EPX) ($r=-0.733$, $p=0.016$)، والبيريوكسيداز النقوي myeloperoxidase ($r=-0.721$, $p=0.019$) وذلك خلال المعالجة بـ fluticasone. لوحظ عند مرضى الربو وجود ارتباط إيجابي بين leptin ومجموع نقاط أعراض الربو، وارتباط سلبي مع وظائف الرئة. ولكن لم تلاحظ فروقات هامة في مستويات adipokines البلازمية بين مريضات الربو غير البدنيات وبين مجموعة الشاهد. تم استقصاء تأثير resistin في البالعات الكبيرة البشرية في الزروع الخلوية. والمثير للاهتمام هنا هو دور resistin في زيادة إنتاج العوامل ما قبل الالتهابية (الإنترلوكين-6 والعامل المنخر للورم ألفا TNF-alpha) وهي عملية يتم تثبيطها عبر دواء fluticasone.

الاستنتاجات: تقيد المستويات المرتفعة من resistin في التنبؤ بتأثير إيجابي مضاد للالتهاب للستيروئيدات القشرية السكرية الإنشافية، وهو ما يقترح دور resistin كواسم للنمط الظاهري الحساس للستيروئيدات من الربو. تتوافق المستويات المرتفعة من leptin مع حالة أكثر شدة من الداء الأمر الذي يوجه لكون العلاقة بين leptin والربو غير مقتصرة على حالات البدانة فحسب.

Endocrinology, Metabolism, And Diabetes Mellitus

أمراض الغدد الصم والاستقلاب والداء السكري

Non-functioning pituitary adenomas: A single center experience

الأورام الغدية النخامية غير الوظيفية: الخبرة المتراكمة في أحد المراكز

Anagnostis P, et al.

Exp Clin Endocrinol Diabetes 2011 Jan 24.

Objective: To describe the clinical imaging and hormonal characteristics and the natural course of patients with clinically non-functioning pituitary adenomas (NFPAs) presenting at our department from 1984 to 2009.

Materials and Methods: Retrospective review of electronic medical records of patients with NFPAs. The patients underwent basal and dynamic evaluation of the hypothalamic-pituitary axis. Size and functional alterations were

estimated at yearly intervals.

Results: 114 patients (55 men and 59 women, aged 47 ± 2) were studied. The mean follow-up time was 55 ± 6 months (range 0-240). 45% of the adenomas were incidentally discovered and 75% were macroadenomas (73% with extrasellar extension). At diagnosis, 53% had headache and 76% of those with macroadenomas had visual field defects. Disruption of ≥ 1 pituitary axes was identified in 31% of patients at diagnosis. Surgery was performed in 59% and radiotherapy in 9% of the cases. 88% of surgically treated patients reported improvement in headache and 59% in visual fields. However, the prevalence of permanent diabetes insipidus increased from 2% at diagnosis to 15% postoperatively. The prevalence of ≥ 1 pituitary deficiencies and panhypopituitarism increased significantly postoperatively. 58% of the adenomas relapsed in size. 29% of the patients were managed conservatively and tumor size remained stable in 83% of them.

Conclusions: The majority of NFPA's not selected for surgery at diagnosis remained stable in size. Pituitary dysfunction and visual defects at diagnosis were common. Surgical debulking led to clinical improvement, but relapse occurred in 2/3 of the cases.

هدف البحث: يهدف هذا البحث إلى وصف الخصائص الهرمونية والسريرية الشعاعية والسير الطبيعي للحالة عند مرضى الأورام الغدية غير الوظيفية في الغدة النخامية المراجعين لمركز البحث خلال الفترة بين عامي 1984 و 2009.

مواد وطرق البحث: تم إجراء تقييم راجع للسجلات الطبية الالكترونية لمرضى الأورام الغدية غير الوظيفية في الغدة النخامية. خضع المرضى لتقييم قاعدي وحركي للمحور تحت المهادي-النخامي، كما تم تقييم التغيرات الطارئة على صعيد حجم ووظيفة الأورام بفواصل زمنية سنوية.

النتائج: تمت دراسة حالة 114 مريضاً (55 رجلاً و 59 امرأة، بأعمار 47 ± 2 سنة). بلغ متوسط مدة المتابعة 55 ± 6 شهراً (تراوح بين 0-240 شهراً). تم اكتشاف 45% من الأورام الغدية بشكل عارض، بينما كانت نسبة 75% منها أورام غدية كبيرة الحجم (73% منها مع امتداد لخارج منطقة السرج). لوحظ عند التشخيص وجود صداع عند 53% من المرضى، كما عانى 76% من مرضى الأورام الغدية كبيرة الحجم من شذوذات في الساحة البصرية. لوحظ وجود اضطراب في محور نخامي واحد على الأقل من المحاور النخامية عند 31% من المرضى عند وضع التشخيص. تم إجراء الجراحة عند 59% من المرضى، في حين خضع 9% لمعالجة شعاعية. أورد 88% من المرضى المعالجين جراحياً حدوث تحسن في حالة الصداع، كما أورد 59% تحسناً في شذوذات الساحة البصرية. من جهة أخرى لوحظ ازدياد انتشار حالة البيلة التقهية المستمرة من 2% عند التشخيص إلى 15% بعد الجراحة. لوحظ بعد العملية ازدياد هام في انتشار وجود حالة عوز هرمون نخامي واحد على الأقل وانتشار حالة قصور الغدة النخامية الشامل. حدث نكس في حجم الأورام في 58% من الحالات. تم تدبير الحالة بشكل محافظ عند 29% من المرضى مع بقاء حجم الورم ثابتاً عند 83% منهم.

الاستنتاجات: تبقى غالبية الأورام الغدية النخامية غير الوظيفية غير المرشحة للجراحة عند وضع التشخيص ثابتة بالحجم. يعتبر وجود سوء في وظيفة الغدة النخامية والشذوذات في الساحة البصرية من الأمور الشائعة عند وضع التشخيص. تقود الجراحة إلى إزالة الكتلة الورمية وهو ما يقود لتحسن سريري واضح، إلا أن النكس يحدث في ثلثي الحالات تقريباً.

Involvement of the auditory organ in type 1 diabetes mellitus

إصابة العضو السمع في حالات النمط الأول للداء السكري

Dąbrowski M, et al.
Endokrynol Pol 2011 Mar-Apr;62(2):138-44.

Introduction: The aim of this study was to evaluate auditory organ function in relatively young type 1 diabetic patients, with short duration of the disease and without overt hearing loss. The impact of age, diabetes duration and metabolic control on hearing function was also analysed.

Material and methods: Thirty-one patients with type 1 diabetes, aged below 45 years (mean 29.1 ± 7.1 years), with diabetes duration of less than 120 months (mean 54.7 ± 32.5 months), and no evident hearing impairment, were compared to 26 age-matched (30.3 ± 7.8 years, $p=0.567$) healthy volunteers. In all subjects, pure-tone audiometry, transient evoked otoacoustic emissions (TEOAE), and auditory brainstem responses (ABR) were performed, after an

ENT examination.

Results: In diabetic patients, compared to healthy subjects, the mean hearing threshold in the pure-tone audiometry was significantly higher at high frequencies, the mean amplitude of TEOAE was lower (7.75 ± 4.43 dB v. 10.00 ± 4.01 dB, $p < 0.001$), and latency times of wave V and interval I-V in ABR were longer (5.78 ± 0.25 ms v. 5.69 ± 0.18 ms, $p = 0.025$ and 4.03 ± 0.20 ms v. 3.95 ± 0.17 ms, $p = 0.017$ respectively). In the diabetic group, the hearing threshold showed positive linear correlation with age, whereas TEOAE was inversely correlated with this parameter. In ABR latency, times of wave V and interval I-V were negatively correlated with diabetes duration.

Conclusions: This study confirms the involvement of the auditory organ in type 1 diabetes mellitus. To determine the prognostic and predictive values of this finding, and methods of possible prevention of hearing loss, further prospective observations are required.

المقدمة: تهدف هذه الدراسة إلى تقييم وظيفة العضو السمعى عند مرضى النمط الأول للداء السكري من الشباب نسبياً، بمدة قصيرة للداء مع عدم وجود نقص سمع ظاهر. كما سيتم تحليل تأثير العمر، مدة الداء السكري وعملية الضبط الاستقلالي على الوظيفة السمعية.

مواد وطرق البحث: شملت الدراسة 31 من مرضى النمط الأول للداء السكري، أعمارهم دون 45 سنة (بوسطي 7.1 ± 29.1 سنة)، ومدة داء أقل من 120 شهراً (بوسطي 32.5 ± 54.7 شهراً)، مع عدم وجود اختلال سمعي واضح، تمت مقارنة حالتهم مع حالة 26 من المتطوعين الأصحاء الموافقين بالعمر (أعمارهم 7.8 ± 30.3 سنة، $p = 0.567$). تم إجراء الفحص السريري للأذن والأنف والحنجرة، ومن ثم تم إجراء اختبار قياس السمع بالنغمات الصافية، اختبار الإصدار الصوتي السمعي المحرض العابر TEOAE والاستجابات السمعية لجذع الدماغ ABR وذلك لجميع الحالات المشتملة بالبحث.

النتائج: لوحظ بالمقارنة مع الشواهد الأصحاء أن مرضى الداء السكري لديهم ارتفاع هام في متوسط العتبة السمعية بمقياس السمع بالنغمات الصافية بالترددات العالية، كما أن متوسط مدى الإصدار الصوتي السمعي المحرض العابر TEOAE كان أخفض (4.43 ± 7.75 ديسيبل مقابل 4.01 ± 10.00 ديسيبل، $p < 0.001$)، مع تطاول في الأزمنة الكامنة للموجة V والفواصل I-V في الاستجابات السمعية لجذع الدماغ ABR (0.25 ± 5.78 ميلي ثانية مقابل 0.18 ± 5.69 ميلي ثانية، $p = 0.025$ و 0.20 ± 4.03 ميلي ثانية مقابل 0.17 ± 3.95 ميلي ثانية، $p = 0.017$ على الترتيب). أظهرت العتبة السمعية لدى مجموعة مرضى السكري علاقة خطية إيجابية مع العمر، أما مدى الإصدار الصوتي السمعي المحرض العابر TEOAE فقد أظهر علاقة عكسية مع العمر. أما بالنسبة لكمون الاستجابات السمعية لجذع الدماغ ABR، فقد أظهرت أزمنة الموجة V والفواصل I-V علاقة سلبية مع مدة الداء السكري.

الاستنتاجات: أكدت هذه الدراسة تأثير العضو السمعى في سياق النمط الأول للداء السكري. يجب إجراء المزيد من الدراسات المستقبلية لتحديد القيمة الإنذارية والتنبؤية لهذه الموجودات والطرق الممكنة للوقاية من فقدان السمع الناتج عن الداء السكري.

Gastroenterology

الأمراض الهضمية

Long-term follow-up after biliary stent placement for postcholecystectomy bile duct strictures

المتابعة طويلة الأمد بعد عملية وضع مجازة صفراوية في حالات تضيقات القناة الصفراوية بعد استئصال المرارة

Tuvignon N, et al.

Endoscopy 2011 Mar;43(3):208-16.

Background and Study Aims: Endoscopic stenting is a recognized treatment of postcholecystectomy biliary strictures. Large multicenter reports of its long-term efficacy are lacking. Our aim was to analyze the long-term outcomes after stenting in this patient population, based on a large experience from several centers in France.

Methods: Members of the French Society of Digestive Endoscopy were asked to identify patients treated for a common bile duct postcholecystectomy stricture. Patients with successful stenting and follow-up after removal of

stent(s) were subsequently included and analyzed. Main outcome measures were long-term success of endoscopic stenting and related predictors for recurrence (after one stenting period) or failure (at the end of follow-up).

Results: A total of 96 patients were eligible for inclusion. The mean number of stents inserted at the same time was 1.9 ± 0.89 (range 1-4). Stent-related morbidity was 22.9% (n=22). The median duration of stenting was 12 months (range 2-96 months). After a mean follow-up of 6.4 ± 3.8 years (range 0-20.3 years) the overall success rate was 66.7% (n=64) after one period of stenting and 82.3% (n=79) after additional treatments. The mean time to recurrence was 19.7 ± 36.6 months. The most significant independent predictor of both recurrence and failure was a pathological cholangiography at the time of stent removal.

Conclusion: Endoscopic stenting helps to avoid surgery in more than 80% of patients bearing postcholecystectomy common bile duct strictures. However, a persistent anomaly on cholangiography at the time of stent removal is a strong predictor of recurrence and may lead to consideration of surgery.

خلفية وهدف البحث: يعتبر وضع مجازة عبر التنظير من المعالجات المتميزة لحالات تضيقات القناة الصفراوية بعد استئصال المرارة. أوردت بعض تقارير الدراسات الكبيرة متعددة المراكز ضعفاً في الفعالية طويلة الأمد لهذه المقاربة العلاجية. تهدف هذه الدراسة إلى تحليل النتائج طويلة الأمد الملاحظة بعد وضع مجازة عند مرضى التضيقات في القناة الصفراوية بعد استئصال المرارة وذلك بالاعتماد على الخبرات الكبيرة لعدد من المراكز في فرنسا.

طرق البحث: طلب من عناصر الجمعية الفرنسية للتنظير الهضمي تحديد المرضى المعالجين لحالات تضيقات في القناة الصفراوية بعد استئصال المرارة. تم تضمين وتحليل الحالات التي نجحت فيها عملية وضع المجازة وتمت متابعتها بعد إزالة المجازة. شملت النتائج الأساسية المقاسة النجاح طويل الأمد لوضع المجازة بالتنظير والمشعرات التنبؤية ذات الصلة بحدوث النكس (بعد فترة واحدة لوضع المجازة) أو فشل المعالجة (في نهاية فترة المتابعة).

النتائج: تم تضمين 69 مريضاً ممن حققوا معايير الدراسة. بلغ متوسط عدد المجازات الموضوعة خلال نفس التداخل 1.9 ± 0.89 (تراوح بين 1-4). بلغت نسبة المرضى المتعلقة بوجود المجازة 22.9% (22 حالة)، فيما بلغت المدة الوسيطة لوضع المجازة 12 شهراً (تراوحت بين 2 وحتى 96 شهراً). لوحظ بعد فترة متابعة وسطية 4.6 ± 8.3 سنة (والتي تراوحت بين 0-20.3 سنة) أن معدل النجاح الكلي قد بلغ 66.7% (64 حالة) بعد فترة واحدة لوضع المجازة، و 82.3% (79 حالة) بعد فترات علاجية إضافية. بلغ متوسط الزمن الفاصل لحدوث النكس 19.7 ± 36.6 شهراً. تبين أن المشعر التنبؤي المستقل الأهم لحدوث النكس وفشل المعالجة هو وجود شذوذات مرضية في تصوير الأقفنية الصفراوية المجرى عند إزالة المجازة.

الاستنتاجات: تفيد عملية وضع مجازة بالتنظير في تجنب الجراحة في أكثر من 80% من حالات تضيقات القناة الصفراوية المشتركة بعد عملية استئصال المرارة، إلا أن استمرار وجود شذوذات من خلال تصوير الأقفنية الصفراوية عند إزالة المجازة يمثل عاملاً تنبؤياً هاماً للنكس قد يقود للتفكير بالجراحة كخيار علاجي.

Hematology And Oncology

أمراض الدم والأورام

Epidermal growth factor receptor mutation status in stage I lung adenocarcinoma with different image patterns

الطفرة في مستقبل عامل النمو البشري EGFR في المرحلة I
من سرطانة الرئة الغدية والنماذج المختلفة للورم من خلال تقنيات التصوير

Hsu KH, et al.

J Thorac Oncol 2011 Apr 20.

Purpose: Early lung adenocarcinoma may present with ground-glass opacity (GGO) component in computed tomography (CT) scan. Epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation had been reported in patients with lung cancer with GGO patterns. Nevertheless, the correlation between clinical characteristics, CT image patterns, and

EGFR mutation status was indeterminate.

Methods: Patients with stage I lung adenocarcinoma with tumor lesions less than 3 cm were included and classified into pure GGO, part-solid, and solid patterns by CT scan images. All patients had EGFR mutation test from frozen tumors. Available paraffin-embedded archival tissues were microdissected into three different locations similar to CT images with central and peripheral parts of tumor, and adjacent normal part for EGFR mutation tests.

Results: Totally, 162 patients were analyzed, 90 women and 72 men, and 128 nonsmokers. The patients included 35 (21.6%) pure GGO, 41 (25.3%) part-solid, and 86 (53.1%) solid lesions. The EGFR mutation rate was 64.2% (n=104). Analysis of the correlation between CT image patterns and EGFR mutation, the less GGO ratio had more typical mutation, especially L858R (p=0.037). In 45 microdissected tumors, the central and peripheral parts had the same EGFR mutation status. In adjacent normal parts, 5 of 32 (15.6%) EGFR mutant patients had identical mutation but none in nonmutant patients.

Conclusions: In stage I lung adenocarcinoma, typical mutation, especially L858R was detected more frequent in invasive solid pattern and significantly less in pure GGO pattern. EGFR mutation is an early event in the pathogenesis of lung adenocarcinoma and may facilitate the tumor into aggressive behavior.

هدف البحث: قد تتظاهر الحالات الباكورة من سرطانة الرئة الغدية بكثافة أرضية الزجاج بالتصوير الطبقي المحوسب للصدر CT. لقد أورد وجود طفرة في مستقبل عامل النمو البشري EGFR عند مرضى سرطانات الرئة من نموذج كثافات أرضية الزجاج، إلا أن العلاقة المتبادلة بين الخصائص السريرية والنماذج الملاحظة بالتصوير الطبقي للصدر وحالة الطفرة في مستقبل عامل النمو البشري EGFR كانت متوسطة الأهمية.

طرق البحث: شملت هذه الدراسة مرضى المرحلة I من سرطانة الرئة الغدية بأفات ورمية دون 3 سم قطراً، تم تصنيفهم تبعاً للنماذج الملاحظة بالتصوير الطبقي للصدر إلى مجموعة نمط كثافات أرضية الزجاج الصرفة، مجموعة الأورام الصلبة الجزئية ومجموعة الأورام الصلبة. خضع جميع المرضى لفحص وجود طفرة مستقبل عامل النمو البشري EGFR من العينات المجمدة المأخوذة من الأورام. تم إجراء تسليخ مجهري للأنسجة الورمية المتوافرة المحضرة بالبارافين إلى ثلاث توضعات مختلفة بشكل مشابه للصور المقطعية مع أخذ الأجزاء المركزية والمحيطية من الورم والأنسجة السليمة المجاورة لإجراء اختبارات طفرة مستقبل عامل النمو البشري EGFR.

النتائج: تم بالإجمال تحليل 162 حالة (90 من النساء و72 من الرجال) و128 من غير المدخنين. توزعت الآفات حسب التصنيف إلى 35 مريضاً (21.6%) لنمط كثافات أرضية الزجاج الصرفة، 41 مريضاً (25.3%) لنمط الأورام الصلبة الجزئية و86 مريضاً (53.1%) لنمط الأورام الصلبة. بلغ معدل وجود طفرة مستقبل عامل النمو البشري EGFR 64.2% (104 حالات). تبين من خلال تحليل العلاقة بين النموذج الملاحظ بالتصوير الطبقي للصدر وطفرة مستقبل عامل النمو البشري EGFR أن انخفاض نسبة نمط كثافات أرضية الزجاج في الورم يترافق مع نمط أكثر نموذجية للطفرة وخاصة L858R (p=0.037). لوحظ في 45 عينة خضعت للتسليخ المجهري حالة الطفرة نفسها في مستقبل عامل النمو البشري EGFR في الأجزاء المركزية والمحيطية للورم، أما في الأنسجة الطبيعية المجاورة للورم فقد لوحظ وجود طفرة مطابقة في مستقبل عامل النمو البشري EGFR في 5 من أصل 32 من حالات وجود الطفرة في أنسجة الورم (15.6%)، مع عدم وجود طفرة في هذه الأنسجة في حالات عدم وجود طفرة في أنسجة الورم.

الاستنتاجات: لوحظ عند مرضى المرحلة I من سرطانة الرئة الغدية أن الطفرة النموذجية (وخاصةً L858R) تكتشف بتواتر أعلى في الأنماط الصلبة الغازية للورم، وتواتر أقل وبشكل هام في أنماط كثافات أرضية الزجاج الصرفة. تمثل الطفرة في مستقبل عامل النمو البشري EGFR حدثية مبكرة الحدوث في إمرضية سرطانة الرئة الغدية، وقد تسهل تحول حالة الورم للسلوك العدواني.

Effectiveness of alternating mammography and magnetic resonance imaging for screening women with deleterious BRCA mutations at high risk of breast cancer

فعالية الاستخدام المتناوب للتصوير الشعاعي للثدي والتصوير بالرنين المغناطيسي
في عملية المسح عند النساء ذوات الطفرات الخطرة في مورثة BRCA عاليات الخطورة لسرطان الثدي

Le-Petross HT, et al.
Cancer 2011 Mar 1.

Background: Magnetic resonance imaging (MRI) has been used to supplement screening mammography and clinical

breast examination (CBE) in women who are at high risk of developing breast cancer. In this study, the authors investigated the efficacy of alternating screening mammography and breast MRI every 6 months in women who had a genetically high risk of developing breast cancer.

Methods: A retrospective chart review was performed on all women who were seen in a high-risk breast cancer clinic from 1997 to 2009. Patients with breast cancer gene (BRCA) mutations who underwent alternating screening mammography and breast MRI every 6 months were included in the study. Mammography, ultrasonography, MRI, and biopsy results were reviewed.

Results: Of 73 patients who met the study criteria, 37 had BRCA1 mutations, and 36 had BRCA2 mutations. Twenty-one patients (29%) completed 1 cycle of mammography and MRI surveillance, 23 patients (31%) completed 2 cycles, 18 patients (25%) completed 3 cycles, and patients 11 (15%) completed ≥ 4 cycles. The median follow-up was 2 years (range, 1-6 years). Thirteen cancers were detected among 11 women (15%). The mean tumor size was 14 mm (range, 1-30 mm), and 2 patients had bilateral cancers. Twelve of 13 cancers were detected on an MRI but not on the screening mammography study that was obtained 6 months earlier. One cancer (a 1-mm focus of ductal carcinoma in situ) was an incidental finding in a prophylactic mastectomy specimen. One patient had ipsilateral axillary lymphadenopathy identified on ultrasonography but had no evidence of lymph node involvement after neoadjuvant chemotherapy and surgery.

Conclusions: In women who were at genetically high risk of developing breast cancer, MRI detected cancers that were not identified on mammography 6 months earlier. Future prospective studies are needed to evaluate the benefits of this screening regimen.

خلفية البحث: تم استخدام التصوير بالرنين المغناطيسي MRI كإجراء متمم لعملية المسح باستخدام التصوير الشعاعي للثدي والفحص السريري للثدي عند النساء عاليات الخطورة لتطور سرطان الثدي. سيتم في هذه الدراسة استقصاء فعالية الاستخدام المتناوب للتصوير الشعاعي للثدي والتصوير بالرنين المغناطيسي بفواصل 6 أشهر في عملية المسح عند النساء ذوات الخطورة المورثة العالية لسرطان الثدي.

طرق البحث: تم إجراء دراسة راجعة شملت جميع النساء ذوات الخطورة العالية للمراجعات لعيادة سرطان الثدي خلال الفترة بين عامي 1997 و 2009. تم تضمين النساء اللواتي لديهن طفرات في مورثة سرطان الثدي (BRCA) واللاتي خضعن لمسح بإجراء متناوب لتصوير شعاعي للثدي وتصوير بالرنين المغناطيسي بفواصل 6 أشهر. تمت مراجعة نتائج كل من التصوير الشعاعي للثدي، التصوير بالرنين المغناطيسي، التصوير بالأمواج فوق الصوتية والخزعات النسيجية.

النتائج: لوحظ من بين 73 مريضة ممن حققن معايير القبول بالدراسة وجود طفرات في المورثة BRCA1 لدى 37 مريضة، بينما لوحظ وجود طفرات في المورثة BRCA2 عند 36 أخريات. أكملت 21 مريضة (بنسبة 29%) شوطاً واحداً من عملية التردد باستخدام التصوير الشعاعي للثدي والتصوير بالرنين المغناطيسي، بينما أكملت 23 مريضة (بنسبة 31%) شوطين من عملية التردد وأكملت 18 مريضة (بنسبة 25%) ثلاثة أشواط، في حين أكملت 11 مريضة (بنسبة 15%) أربعة أشواط فما فوق من عملية التردد. بلغ وسيط مدة المتابعة سنين (تراوح بين 1-6 سنوات). تم كشف 13 حالة سرطان عند 11 امرأة (15%)، فيما بلغ متوسط قياس الورم 14 ملم (تراوح بين 1-30 ملم)، ولوحظ وجود سرطان ثنائي الجانب في حالتين. تم كشف 12 من أصل 13 حالة سرطان من خلال التصوير بالرنين المغناطيسي دون كشف هذه الحالات بالتصوير الشعاعي للثدي المجري في المسح السابق قبل 6 أشهر. تم اكتشاف حالة سرطان واحدة (عبارة عن بؤرة 1 ملم من سرطانة قنوية في الموضع) كحالة عارضة في عينة استئصال ثدي وقائي. لوحظ وجود اعتلال عقد لمفاوية إبطنية بنفس الجانب من خلال التصوير بالأمواج فوق الصوتية عند مريضة واحدة مع عدم وجود دلائل على إصابة في العقد اللمفاوية بعد إجراء المعالجة الكيميائية المساعدة الحديثة والجراحة.

الاستنتاجات: لوحظ عند النساء ذوات الخطورة المورثة العالية لسرطان الثدي قيام التصوير بالرنين المغناطيسي بكشف حالات سرطانية لم يتم كشفها بالتصوير الشعاعي للثدي والذي تم إجراؤه قبل مدة 6 أشهر من إجراء التصوير بالرنين المغناطيسي. يجب إجراء المزيد من الدراسات المستقبلية لتقييم فوائد هذا النظام المسحي الجديد المقترح.

Rheumatology And Orthopedics

الأمراض الرثوية وأمراض العظام

The usefulness of magnetic resonance imaging of the hand and wrist in very early rheumatoid arthritis

فائدة التصوير بالرنين المغناطيسي لليد والمعصم في الحالات الباكراً جداً من التهاب المفاصل الرثوي

Kosta PE, et al.

Arthritis Res Ther 2011 Jun 9;13(3):R84.

Introduction: Magnetic resonance imaging (MRI) was used to study the hand and wrist in very early rheumatoid arthritis (RA), and compared with early and established disease.

Methods: Fifty-seven patients fulfilling the new American College of Rheumatology criteria for RA, 26 with very early RA (VERA), 18 with early RA (ERA) and 13 with established RA (ESTRA), (disease duration <3 months, <12 months and >12 months respectively) were enrolled in the study. Magnetic resonance imaging (MRI) of the dominant hand and wrist was performed by using fat-suppressed T2, and plain and contrast-enhanced T1-weighted sequences. Evaluation of bone marrow edema, synovitis and bone erosions was performed with the OMERACT RA MRI scoring system.

Results: Edema, erosions and synovitis were present in VERA and the prevalence was 100%, 96.15%, 92.3% respectively. Significant difference in edema and erosions was found between VERA and ESTRA ($P<0.05$). No significant difference was found in synovitis.

Conclusions: Edema, erosions and synovitis are findings of very early RA. MRI by detecting these lesions may play an important role in the management of these patients.

مقدمة: يستخدم التصوير بالرنين المغناطيسي MRI في دراسة حالة اليد والمعصم في المراحل الباكراً جداً من التهاب المفاصل الرثوي، مع مقارنة الموجودات مع الحالات الباكراً والراسخة من المرض.

طرق البحث: شملت هذه الدراسة 57 من المرضى ممن حققوا المعايير الجديدة للجمعية الأمريكية للأمراض الرثوية المتعلقة بالتهاب المفاصل الرثوي، منهم 26 بحالة باكراً جداً من التهاب المفاصل الرثوي (مدة الداء أقل من 3 أشهر)، 18 بحالة باكراً (مدة الداء أقل من 12 شهراً) و 13 بحالة راسخة من الداء (مدة الداء أكثر من 12 شهراً). تم إجراء تصوير بالرنين المغناطيسي لليد والمعصم في الجهة المسيطرة باستخدام الزمن T2 الكابت للشحوم، وصور بسيطة وصور بالزمن T1 المعزز بالمادة الظليلة. تم تقييم الوذمة في نقي العظم، التهاب الزليل والتقرحات العظمية من خلال نظام نقاط الرنين المغناطيسي OMERACT الخاص بالتهاب المفاصل الرثوي.

النتائج: لوحظ وجود الوذمة، التقرحات العظمية والتهاب الزليل في المراحل الباكراً جداً من التهاب المفاصل الرثوي، بانتشار بلغ 100%، 96.15% و 92.3% على الترتيب. لوحظ وجود اختلاف هام في الوذمة والتقرحات بين الحالات الباكراً جداً والحالات الراسخة من التهاب المفاصل الرثوي ($p>0.05$)، بينما لم يلاحظ فارق هام بالنسبة لالتهاب الزليل.

الاستنتاجات: تلاحظ الوذمة، التقرحات والتهاب الزليل كموجودات في المراحل الباكراً جداً من التهاب المفاصل الرثوي. وبكشفه لهذه الآفات يمكن للتصوير بالرنين المغناطيسي أن يلعب دوراً هاماً في تدبير هذه الحالات.

Urology And Nephrology

أمراض الكلية والجهاز البولي

Haptoglobin polymorphism as a risk factor for chronic kidney disease

التعددية الشكلية في الهابتوغلوبين كعامل خطورة في تطور الآفات الكلوية المزمنة

Chen YC, et al.

Am J Nephrol 2011 May 5;33(6):510-514.

Aims: Taiwan has the highest incidence and prevalence of end-stage renal disease worldwide. Haptoglobins (Hp) have a role in renal protection, and there are known differences in the function of different Hp alleles. We aim to study the association between Hp genotype and chronic kidney disease (CKD) in Taiwan.

Methods: We performed one hospital-based, age-matched case-control study of 213 patients with CKD and 213 controls to evaluate the association between Hp polymorphism and CKD. Three major Hp genotypes were determined using polymerase chain reaction and electrophoresis. An unconditional logistic regression model was used to identify the associated risk factors for the development of CKD.

Results: The frequency of Hp2-2 genotype and Hp(2) allele was significantly higher in the CKD group than in controls ($p=0.032$ and 0.024 , respectively). After adjustment for covariates, the Hp2-2 genotype (vs. Hp1-1; OR 3.841) remained significantly associated with the development of CKD, together with diabetes (OR 3.131), hypertension (OR 1.748) and dyslipidemia (OR 1.646).

Conclusion: This present study shows that Hp2-2 genotype is an independent risk factor for CKD. Determination of the Hp genotype may be of potential value to the prediction of genetic risk for CKD.

هدف البحث: تتميز تايوان بأعلى نسبة انتشار وحدوث للمراحل النهائية من أمراض الكلية حول العالم. تمتلك الهابتوغلوبينات Hp تأثيراً كلياً واقعياً، كما يعرف وجود اختلافات وظيفية للأليلات المختلفة للهابتوغلوبين. يهدف هذا البحث إلى دراسة التوافق بين النمط الوراثي للهابتوغلوبين والأمراض الكلوية المزمنة في تايوان.

طرق البحث: تم إجراء دراسة مشفوية معتمدة على الحالات والشواهد المتوائمين بالعمر، شملت الدراسة 213 مريضاً من مرضى أمراض الكلية المزمنة و213 من حالات الشاهد لتقييم العلاقة بين التعددية الشكلية للهابتوغلوبين وأمراض الكلية المزمنة. تم تحديد 3 أنماط وراثية أساسية للهابتوغلوبين باستخدام تفاعل سلسلة البوليميراز والرحلان الكهربائي. تم استخدام نموذج التقهقر المنطقي اللاشرطي لتحديد عوامل الخطورة المرافقة لتطور الأمراض الكلوية المزمنة.

النتائج: لوحظ أن تواتر كل من النمط الوراثي Hp2-2 والأليل Hp(2) كان أعلى وبشكل هام لدى مجموعة مرضى أمراض الكلية المزمنة بالمقارنة مع مجموعة الشاهد (قيمة $p=0.032$ و 0.024 على الترتيب). كما لوحظ بعد إجراء التعديل نسبةً للمتغيرات المرافقة بقاء أهمية للنمط الوراثي Hp2-2 (مقابل النمط الوراثي Hp1-1، بنسبة أرجحية 3.841) في تطور أمراض الكلية المزمنة بالتوازي مع الداء السكري (نسبة الأرجحية 3.131)، فرط التوتر الشرياني (نسبة الأرجحية 1.748) واضطرابات شحوم الدم (نسبة الأرجحية 1.646).

الاستنتاجات: تظهر هذه الدراسة أن النمط الوراثي Hp2-2 يمثل عامل خطورة مستقل للأمراض الكلوية المزمنة. إن تحديد النمط الوراثي للهابتوغلوبين قد يعطي معلومات قيمة حول التنبؤ بالخطر الوراثي لتطور الآفات الكلوية المزمنة.

Neurology

الأمراض العصبية

Acupuncture for treatment of insomnia in patients with traumatic brain injury

المعالجة بالوخز الإبري لحالات الأرق عند مرضى أذيات الدماغ الرضية

Zollman FS, et al.

J Head Trauma Rehabil 2011 Mar 7.

Objectives: To assess the efficacy of acupuncture in treating insomnia in traumatic brain injury (TBI) survivors as compared to medication, to determine whether acupuncture has fewer cognitive and affective adverse effects than does medication.

Participants: Twenty-four adult TBI survivors, randomized to acupuncture or control arms.

Setting: Outpatient rehabilitation clinic.

Measures: Insomnia Severity Index (degree of insomnia); actigraphy (sleep time); Hamilton Depression Rating Scale (depression); Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status and Paced Auditory Serial Addition Test (cognitive function) administered at baseline and postintervention.

Results: Sleep time did not differ between the treatment and control groups after intervention, whereas cognition improved in the former but not the latter.

Conclusion: Acupuncture has a beneficial effect on perception of sleep or sleep quality and on cognition in our small sample of patients with TBI. Further studies of this treatment modality are warranted to validate these findings and to explore factors that contribute to treatment efficacy.

هدف البحث: تقييم فعالية المعالجة بالوخز الإبري في حالات الأرق عند مرضى أذيات الدماغ الرضية بالمقارنة مع المعالجة الدوائية، وتحديد مدى تمتع المعالجة بالوخز الإبري بتأثيرات جانبية أقل على الصعدين المعرفي والشعوري مقارنة بالمعالجة الدوائية.

المشاركون بالبحث: 24 بالغاً من مرضى أذيات الدماغ الرضية والذين وزعوا عشوائياً لمجموعة معالجة ومجموعة شاهد.

مكان البحث: عيادة خارجية لإعادة التأهيل.

القياسات: تم إجراء القياسات التالية في الحالة القاعدية وبعد إجراء التداخل: درجة الأرق (باستخدام مؤشر شدة الأرق)، وقت النوم (باستخدام التخطيط العصبي actigraphy)، الاكتئاب (اعتماداً على سلم Hamilton لتقييم الاكتئاب)، الوظيفة المعرفية (بالاعتماد على التسجيل القابل للتكرار لتقييم الحالة العصبية النفسية والاختبار الجمعي السمع المتتابع).

النتائج: لم يلاحظ حدوث اختلاف في وقت النوم بين مجموعة المعالجة ومجموعة الشاهد بعد إجراء التداخل، بينما لوحظ تحسن في الوظائف المعرفية لدى مجموعة المعالجة دون ملاحظة هذا التحسن لدى مجموعة الشاهد.

الاستنتاجات: لوحظ وجود تأثيرات إيجابية للمعالجة بالوخز الإبري على إدراك ونوعية النوم والوظائف المعرفية لدى مجموعة مرضى أذيات الدماغ الرضية المشمولين بهذه الدراسة. يجب إجراء المزيد من الدراسات الأكبر حول هذه الطريقة العلاجية لتأكيد هذه النتائج وتحديد العوامل المؤثرة على الفعالية العلاجية الملاحظة.

Diagnostic Radiology

التشخيص الشعاعي

A comparison of the accuracy of ultrasound and computed tomography in common diagnoses causing acute abdominal pain

مقارنة دقة التصوير بالأشعة فوق الصوتية والتصوير الطبقي المحوسب في الحالات التشخيصية الشائعة المسببة للألم البطني الحاد

van Randen A, et al.
Eur Radiol 2011 Mar 2.

Objectives: Head-to-head comparison of ultrasound and CT accuracy in common diagnoses causing acute abdominal pain.

Materials and methods: Consecutive patients with abdominal pain for >2 h and <5 days referred for imaging underwent both US and CT by different radiologists/radiological residents. An expert panel assigned a final diagnosis. Ultrasound and CT sensitivity and predictive values were calculated for frequent final diagnoses. Effect of patient characteristics and observer experience on ultrasound sensitivity was studied.

Results: Frequent final diagnoses in the 1,021 patients (mean age 47; 55% female) were appendicitis (284; 28%), diverticulitis (118; 12%) and cholecystitis (52; 5%). The sensitivity of CT in detecting appendicitis and diverticulitis was significantly higher than that of ultrasound: 94% versus 76% ($p<0.01$) and 81% versus 61% ($p=0.048$), respectively. For cholecystitis, the sensitivity of both was 73% ($p=1.00$). Positive predictive values did not differ significantly between ultrasound and CT for these conditions. Ultrasound sensitivity in detecting appendicitis and diverticulitis was not significantly negatively affected by patient characteristics or reader experience.

Conclusion: CT misses fewer cases than ultrasound, but both ultrasound and CT can reliably detect common diagnoses causing acute abdominal pain. Ultrasound sensitivity was largely not influenced by patient characteristics and reader experience.

هدف البحث: إجراء مقارنة مباشرة بين دقة التصوير بالأشعة فوق الصوتية والتصوير الطبقي المحوسب CT في الحالات التشخيصية الشائعة المسببة للألم البطني الحاد.

مواد وطرق البحث: شمل البحث مجموعة من مرضى الألم البطني (المستمر لأكثر من ساعتين وأقل من 5 أيام) والمحولين لإجراء تصوير بالأشعة فوق الصوتية وتصوير طبقي محوسب CT في أقسام التشخيص الشعاعي المختلفة. تم وضع التشخيص النهائي لكل حالة عبر هيئة استشارية خبيرة. تم حساب حساسية التصوير بالأشعة فوق الصوتية والتصوير الطبقي المحوسب CT، والقيم التنبؤية لكل منهما وذلك بالنسبة لحالات التشخيص النهائي الشائعة. كما تمت دراسة تأثير خصائص المريض وخبرة الفاحص على حساسية التصوير بالأشعة فوق الصوتية.

النتائج: شملت الحالات التشخيصية الشائعة الملاحظة عند 1021 مريضاً شملتهم الدراسة (متوسط أعمارهم 47 سنة، 55% منهم إناث) ما يلي: التهاب الزائدة (284 مريضاً بنسبة 28%)، التهاب الرتوج (118 مريضاً بنسبة 12%) والتهاب المرارة (52 مريضاً بنسبة 5%). لوحظ أن حساسية التصوير الطبقي CT في كشف التهاب الزائدة والتهاب الرتوج كانت أعلى وبشكل هام إحصائياً بالمقارنة مع حساسية التصوير بالأشعة فوق الصوتية (94% مقابل 76%، $p>0.01$) و (81% مقابل 61%، $p=0.048$) على الترتيب. أما بالنسبة لالتهاب المرارة فقد بلغت الحساسية لكل من التقنيتين 73% ($p=0.001$). لم يلاحظ وجود اختلاف هام في القيم التنبؤية الإيجابية بين التصوير بالأشعة فوق الصوتية والتصوير الطبقي المحوسب CT بالنسبة لهذه الحالات. علاوة على ذلك فلم يلاحظ حدوث تأثير سلبي كبير لحساسية التصوير بالأشعة فوق الصوتية في كشف التهاب الزائدة والتهاب الرتوج نتيجة للخصائص المتعلقة بالمريض أو خبرة الفاحص.

الاستنتاجات: يغفل التصوير الطبقي المحوسب حالات أقل من تلك التي يغفلها التصوير بالأشعة فوق الصوتية، إلا أن كلاهما قادر على كشف الحالات الشائعة المسببة للألم البطني الحاد بشكل موثوق. لا تتأثر حساسية التصوير بالأشعة فوق الصوتية بدرجة كبيرة بخصائص المريض أو خبرة القائم على الفحص.

Anaesthesia & Intensive Care Medicine

التخدير والعناية المركزة

Effect of a single dose of pregabalin on post-operative pain and pre-operative anxiety in patients undergoing discectomy

تأثير إعطاء جرعة مفردة من pregabalin على الألم بعد الجراحة والقلق قبل الجراحة عند المرضى الخاضعين لاستئصال القرص بين الفقري

Spreng UJ, et al.

Acta Anaesthesiol Scand 2011 Mar 8.

Background: Pregabalin acts as a membrane stabilizer and has both analgesic and anxiolytic effects. We hypothesized that one pre-operative dose of pregabalin would reduce pre-operative anxiety and post-operative pain in patients undergoing discectomy.

Methods: We performed a randomized, placebo-controlled study of 150 mg pregabalin administered before lumbar discectomy in general anaesthesia. The primary endpoint was pain at rest [visual analogue scale (VAS)] 120 min after surgery. The secondary outcomes were morphine consumption, pre-operative anxiety (VAS) and the occurrence of side effects.

Results: The VAS scores for pain at rest and morphine consumption were higher in the placebo group during the 4-h stay in the post-anaesthetic care unit (PACU), but did not differ significantly 24 h after surgery. Pain scores at 7 days were similar and there was no difference in the occurrence of side effects. Pre-operative anxiety was significantly lower in the pregabalin group (2.23 ± 1.11 vs. 4.17 ± 2.37 , 95% confidence interval: 0.82–3.05, $P=0.001$) and there was a significant positive correlation between the pre-operative anxiety score and post-operative pain at 120 min in the pregabalin group.

Conclusions: A single dose of pregabalin (150 mg) reduced post-operative pain at rest and morphine consumption during the PACU period after lumbar discectomy. Pre-operative anxiety was lower, without increased incidence of side effects.

خلفية البحث: يعمل عقار pregabalin كمثبت غشائي يتمتع بتأثيرات مسكنة وحالة للقلق. تم افتراض وجود دور لإعطاء جرعة مفردة من pregabalin قبل الجراحة في التقليل من القلق قبل الجراحة والألم بعد الجراحة عند المرضى الخاضعين لعملية استئصال القرص بين الفقرات.

طرق البحث: تم إجراء دراسة عشوائية مضبوطة بمعالجة إرضائية بإعطاء 150 ملغ من pregabalin قبل عملية استئصال القرص بين الفقرات القطنية تحت التخدير العام. شملت النقطة النهائية الأساسية الألم عند الراحة (بمشر VAS) بعد 120 دقيقة من الجراحة، أما النتائج الثانوية فشملت استهلاك المورفين، القلق قبل الجراحة (بمشر VAS) وحدوث التأثيرات الجانبية.

النتائج: لوحظ أن نقاط مشعر VAS للألم عند الراحة واستهلاك المورفين كانت أعلى لدى مجموعة المعالجة الإرضائية خلال مدة بقاء المريض في وحدة العناية ما بعد التخدير (مدة 4 ساعات)، إلا أنها لم تظهر اختلافاً هاماً بعد مرور 24 ساعة من الجراحة. كانت نقاط الألم متشابهة بين المجموعتين بعد أسبوع من العملية مع عدم وجود اختلافات في حدوث التأثيرات الجانبية. من جهة أخرى لوحظ أن القلق قبل الجراحة كان أقل وبشكل هام لدى مجموعة إعطاء pregabalin (1.11 ± 2.23 مقابل 2.37 ± 4.17 ، بفواصل ثقة 95%: 0.82–3.05، $p=0.001$)، مع وجود علاقة إيجابية هامة بين نقاط القلق قبل الجراحة والألم بعد الجراحة (بعد 120 دقيقة) عند مجموعة إعطاء pregabalin.

الاستنتاجات: يفيد إعطاء جرعة مفردة من pregabalin (150 ملغ) في الحد من الألم بعد الجراحة والتقليل من استهلاك المورفين خلال مدة البقاء في وحدة العناية بعد التخدير وذلك بعد جراحة استئصال القرص بين الفقري القطني، كما لوحظ ترافق ذلك مع انخفاض القلق قبل الجراحة دون زيادة في حدوث التأثيرات الجانبية.

Andrology

أمراض الذكورة

Relationship between seminal plasma zinc and semen quality in a subfertile population

العلاقة بين مستويات الزنك البلازمية المنوية ونوعية المنى في حالات ضعف الخصوبة

Dissanayake D, et al.

J Hum Reprod Sci 2010 Sep;3(3):124-8.

Rationale: Current knowledge on the relationship between seminal zinc levels and different parameters of human semen is inconsistent.

Objectives: To assess the relationship between seminal plasma zinc and semen quality using two markers; zinc concentration (Zn-C) and total zinc per ejaculate (Zn-T).

Design: The study was carried out as a cross-sectional study.

Subjects and methods: Semen parameters of 152 healthy men undergoing evaluation for subfertility were assessed. Seminal plasma zinc levels were determined using flame atomic absorption spectrometry. Zn-C, expressed as $\mu\text{g/mL}$, was multiplied by ejaculated volume to calculate Zn-T. Mann Whitney U test and Chi-square test were used to compare the zinc levels between different seminal groups when appropriate. Correlations were observed with Pearson's correlation of coefficient. Analysis was carried out using SPSS 10.0 for windows software.

Results: Zn-C was low in 23 (15%) samples, while in 32 (21%) of the samples Zn-T was abnormal. The number of subnormal samples was high in the low-zinc groups compared with the normal-zinc groups, 15 vs. 8 ($P>0.05$) for Zn-C and 28 vs. 4 ($P<0.001$) for Zn-T. Zn-C was significantly high in the asthenozoospermics compared with the normal motile group; 138.11 $\mu\text{g/mL}$ (83.92) vs. 110.69 $\mu\text{g/mL}$ (54.59) ($P<0.05$). Zn-T was significantly low in samples with hyperviscosity compared with samples with normal viscosity; 220.06 μg (144.09) vs. 336.34 μg (236.33) ($P<0.05$). Conversely, Zn-T was high in samples with low viability compared with those with normal viability; 437.67 μg (283.88) vs. 305.15 μg (221.19) ($P<0.05$). Weak correlations were found between Zn and some semen parameters. However, the correlation was negative between pH and Zn-C ($r = -0.193$, $P<0.05$) as well as Zn-T ($r = -0.280$, $P<0.01$). On the other hand, correlations were positive between Zn-T and sperm count ($r = 0.211$, $P<0.05$).

Conclusion: Count, motility, viability, pH and viscosity are affected by variations of seminal plasma zinc. Seminal plasma Zn-T is the better marker for assessing the relationship between zinc and semen quality.

الأساس المنطقي للبحث: ما تزال المعلومات المتوافرة حالياً حول العلاقة بين مستويات الزنك المنوية والمشعرات المختلفة للسائل المنوي لدى الإنسان معلومات متضاربة.

هدف البحث: تقييم العلاقة بين مستويات الزنك المنوية البلازمية ونوعية السائل المنوي باستخدام واسمين هما تركيز الزنك في السائل المنوي (Zn-C) وكمية الزنك الكلية في القذف المنوي (Zn-T).

نمط البحث: دراسة مقطعية مستعرضة.

مرضى وطرق البحث: تم تقييم مشعرات السائل المنوي لدى 152 من الرجال الأصحاء الخاضعين لتقييم حالة ضعف خصوبة. تم تحديد مستويات الزنك البلازمية المنوية من خلال قياس طيف الامتصاص الذري اللهب، تم التعبير عن قيم تركيز الزنك في السائل المنوي (Zn-C) بالوحدة ميكروغرام/مل، وتم ضرب الرقم بحجم المنى خلال عملية القذف لحساب كمية الزنك الكلية في القذف المنوي (Zn-T). تم استخدام اختبار Mann Whitney U واختبار كاي مربع لمقارنة مستويات الزنك بين مختلف العينات. تمت ملاحظة العلاقات المتبادلة من خلال معامل Pearson's للارتباط، مع إجراء التحليل الإحصائي للنتائج من خلال برنامج (SPSS 10.0) الحاسوبي.

النتائج: لوحظ انخفاض تركيز الزنك (Zn-C) في 23 عينة (بنسبة 15%)، بينما لوحظت مستويات شاذة لكمية الزنك الكلية في القذف المنوي (Zn-T) في 32 عينة (بنسبة 21%). لوحظ أن عدد العينات دون الطبيعية كان مرتفعاً لدى مجموعة وجود انخفاض في الزنك بالمقارنة مع مجموعة المستويات الطبيعية للزنك [15 مقابل 8، $p < 0.05$] لتركيز الزنك في السائل المنوي (Zn-C)، و [28 مقابل 4، $p > 0.001$] لكمية الزنك الكلية في القذف المنوي (Zn-T). من جهة أخرى لوحظ أن تركيز الزنك في السائل المنوي (Zn-C) كان أعلى وبشكل هام لدى مرضى وهن النطاف بالمقارنة مع مرضى الحركية الطبيعية (138.11 ميكروغرام/مل بانحراف معياري 83.92 مقابل 110.69 ميكروغرام/مل بانحراف معياري 54.59، $p > 0.05$)، كما أظهرت العينات مفردة اللزوجة مستويات منخفضة من كمية الزنك الكلية في القذف المنوي (Zn-T) بالمقارنة مع العينات ذات اللزوجة الطبيعية (220.06 ميكروغرام بانحراف معياري 144.09 مقابل 336.34 ميكروغرام بانحراف معياري 236.33، $p > 0.05$). وعلى العكس لوحظ أن كمية الزنك الكلية في القذف المنوي (Zn-T) كانت أعلى في العينات ذات قابلية الحياة المنخفضة بالمقارنة مع العينات ذات قابلية الحياة الطبيعية (437.67 ميكروغرام بانحراف معياري 283.88 مقابل 305.15 ميكروغرام بانحراف معياري 221.19، $p > 0.05$). لوحظ وجود علاقات ارتباط ضعيفة بين الزنك وبعض مشعرات السائل المنوي، إلا أن العلاقة كانت سلبية بين درجة pH السائل وتركيز الزنك في السائل المنوي (Zn-C) ($r = -0.193$ ، $p > 0.05$) من جهة، وكمية الزنك الكلية في القذف المنوي (Zn-T) من جهة أخرى ($r = -0.280$ ، $p > 0.01$)، بينما كانت العلاقة إيجابية بين كمية الزنك الكلية في القذف المنوي (Zn-T) وتعداد النطاف ($r = 0.211$ ، $p > 0.05$).

الاستنتاجات: تتأثر قيم التعداد، الحركية، قابلية الحياة، درجة pH واللزوجة في السائل المنوي بالتغيرات في مستويات الزنك البلازمية المنوية. تعتبر كمية الزنك الكلية في القذف المنوي (Zn-T) الواسم الأفضل في تقييم العلاقة بين الزنك ونوعية المنوي.

Dermatology

الأمراض الجلدية

Nickel sensitization in orthodontically treated and non-treated female adolescents

تحسيس النيكل خلال المعالجات التقويمية السنية عند المراهقات

Johansson K, et al.

Contact Dermatitis 2011 Jan 13.

Background: The importance of the nickel exposure from fixed orthodontic appliances is under continuous discussion.

Objectives: Our aim was to investigate nickel allergy and the risk of nickel sensitization among female adolescents during orthodontic treatment with fixed appliances as compared with non-treated female adolescents.

Subjects and methods: Female patients starting or with ongoing orthodontic treatment ($n=30$) and young females without a history of orthodontic treatment ($n=140$) were studied. Patch testing with 5% nickel sulfate was carried out twice on each participant with an approximately 1-year interval. The subjects completed a questionnaire before the first testing.

Results: None of the 7 orthodontic patients with a positive patch test reaction to nickel had any clinically visible intraoral allergic symptoms during their treatment. No significant difference was seen in the occurrence of positive nickel reactions in regard to orthodontic treatment, or between the first and second tests. In the treatment group, 2 patients changed from nickel-positive to nickel-negative during the observation period, and one patient showed an opposite change. The quantity and course of changes in the repeated nickel patch test reactions did not differ significantly between the subjects with and without orthodontic treatment experience.

Conclusions: Nickel sensitization from orthodontic appliances is improbable, but nickel sensitization may develop also during orthodontic treatment.

خلفية البحث: ما تزال أهمية التعرض للنیکل نتيجةً للتعويضات السنوية الثابتة عرضةً للكثير من النقاش.

هدف البحث: تهدف هذه الدراسة إلى استقصاء الأرجية تجاه النیکل وخطر تطور تحسین للنیکل عند المراهقات خلال تعرضهن لمعالجات سنوية تقويمية بوضع تعويضات سنوية ثابتة بالمقارنة مع المراهقات غير الخاضعات لهذه المعالجات.

حالات وطرق البحث: شملت الدراسة مجموعة من الإناث اللواتي بدأن أو يجرین حالياً معالجات سنوية تقويمية (30 حالة) ومجموعة شاهد من إناث لم يخضعن سابقاً لمعالجات سنوية تقويمية (140 حالة). تم إجراء اختبار التحسین الرقعي للنیکل باستخدام سلفات النیکل 5% مرتين لكل حالة بفاصل زمني سنة تقريباً. تم ملء نموذج استبيان قبل إجراء الاختبار الأول.

النتائج: لم يلاحظ لدى أي من الحالات السبع في مجموعة المعالجة السنوية التقويمية التي أظهرت إيجابية بالتفاعل الرقعي للنیکل تطور أعراض سريرية أرجية مرتبة داخل الفم خلال فترة المعالجة. لم يلاحظ وجود فارق هام من الناحية الإحصائية في حدوث إيجابية بالتفاعل الرقعي للنیکل بالنسبة لموضوع المعالجة السنوية التقويمية أو بين الاختبار الأول والثاني. لوحظ لدى مجموعة المعالجة السنوية التقويمية تحول الحالة من تفاعل إيجابي إلى سلبي للنیکل عند مريضتين خلال فترة المراقبة، كما أظهرت مريضة أخرى تحول معاكس من الحالة السلبية إلى الحالة الإيجابية. إن درجة وسير هذه التغيرات عند إعادة الاختبارات الرقعية للنیکل لم تظهر اختلافات هامة إحصائياً بين حالات المعالجة السنوية التقويمية وحالات عدم وجود معالجة من هذا النوع.

الاستنتاجات: إن حدوث تحسین للنیکل نتيجة وضع التعويضات السنوية التقويمية هو أمر قليل الاحتمال، إلا أنه وارد الحدوث خلال إجراء المعالجة السنوية التقويمية.

Psychiatry

الطب النفسي

Combination antidepressants use by GPs and psychiatrists استخدام المشاركة بين مضادات الاكتئاب من قبل الممارسين العامین والأطباء النفسيين

Horgan D, et al.

Aust Fam Physician 2011 Jun;40(6):397-400.

Background: Current treatment of depression fails to achieve remission in 50% of patients. Combinations of two antidepressants are used by some Australian psychiatrists.

Objective: This article investigates the pros and cons of combination antidepressant therapy and provides suggestions for when to consider their use, which combinations to choose, and how to introduce combination antidepressant therapies.

Discussion: Combining two antidepressants is a controversial strategy, with supporters and critics arguing its efficacy and safety from opposing perspectives. The use of combination antidepressant therapies may facilitate remission from depression. However, there is limited evidence supporting these treatments, and safety concerns are often cited. There is some support for combination therapies in selected cases from international bodies. After considering risks and benefits on a case-by-case basis, careful use of selected combination antidepressant therapy may be one of a range of effective treatments for some individuals suffering from depression.

خلفية البحث: تفشل المعالجات المعتمدة حالياً في تحقيق هجوع حالة الاكتئاب في 50% من المرضى. تستخدم المشاركة بين دوائين من مضادات الاكتئاب من قبل بعض الأطباء النفسيين في أستراليا.

هدف البحث: سيتم في هذه المقالة مناقشة الآراء المؤيدة والمعارضة للمعالجة المشاركة بمضادات الاكتئاب وإبداء اقتراحات حول حالات اللجوء للمشاركة، اختيار الأدوية وكيفية استخدام المعالجة المشاركة المضادة للاكتئاب.

المناقشة: تعتبر المشاركة بين دوائين من مضادات الاكتئاب من الأمور المثيرة للجدل بين الداعمين والمنتقدين لهذه المقاربة من ناحية الفعالية والسلامة. يمكن للمشاركة الدوائية بين مضادات الاكتئاب أن تسهل الوصول لهجوع الحالة، إلا أن الدلائل التي تدعم هذه المعالجة هي دلائل محدودة مع وجود اعتبارات حول السلامة عادة. توجد بعض الآراء الداعمة لهذه المشاركة العلاجية في بعض الحالات المسجلة حول العالم. يمكن اللجوء الحذر للمشاركة

بين أدوية مختارة من مضادات الاكتئاب كأحد المعالجات الفعالة عند بعض المرضى الذين يعانون من الاكتئاب وذلك بعد الأخذ بالاعتبار المخاطر والفوائد تبعاً لكل حالة على حدة.

Ophthalmology

الأمراض العينية

Effects of peroxide-based contact lens-disinfecting systems on human corneal epithelial cells in vitro

تأثيرات أنظمة تطهير العدسات اللاصقة المعتمدة على البيروكسيد على الخلايا الظهارية للقرنية عند البشر في الزجاج

Konynenbelt BJ, et al.

Eye Contact Lens 2011 May 23.

Objective: To evaluate the effects of residual hydrogen peroxide (H₂O₂) in neutralized H₂O₂-based contact lens-disinfecting solutions on morphology, viability, and barrier function of monolayer and stratified human corneal-epithelial (HCLE) cells.

Methods: Cells were exposed to contact lens formulations containing 0.01% H₂O₂ for 10, 20, or 60 minutes. The morphology of monolayer or stratified cells was observed by microscopy. Monolayer or stratified cell viability was determined using a live/dead assay, and monolayer cell viability was quantified using flow cytometry. Effects of formulations on barrier function of stratified HCLE cells were evaluated by measuring fluorescein permeability and transepithelial resistance of cultures grown on membrane inserts. To determine the sensitivity of the tests to peroxide damage, stratified cells were also exposed to 0.01% to 0.3% H₂O₂ in culture medium.

Results: All formulations caused swelling of monolayer cells. Formulations with or without H₂O₂ at pH 7.9 caused mild decreases in monolayer cell viability but did not affect viability or barrier function of stratified HCLE cells. H₂O₂ ($\geq 0.1\%$) in culture medium caused damage without recovery to stratified HCLE cells.

Conclusions: Although tests on stratified cells are capable of detecting damage caused by H₂O₂ in culture medium, residual H₂O₂ in neutralized ophthalmic formulations had no effect on stratified cells in vitro. These data suggest that H₂O₂, used appropriately, is a safe disinfectant. Data comparing monolayer and stratified cultures suggest that monolayers are more sensitive to peroxide damage and that the effects of neutralized formulations on stratified cells may better predict the intact corneal epithelial response.

هدف البحث: تقييم تأثيرات بقايا بيروكسيد الهيدروجين (الماء الأوكسجيني H₂O₂) في محاليل تطهير العدسات اللاصقة المعدلة المعتمدة على بيروكسيد الهيدروجين على النواحي الشكلية، قابلية الحياة والوظيفة الحاجزية للخلايا الظهارية القرنية-الحوفية HCLE (وحيدة الطبقة وعديدة الطبقات) عند الإنسان.

طرق البحث: تم تعريض الخلايا الظهارية لمستحضرات العدسات اللاصقة الحاوية على 0.01% من بيروكسيد الهيدروجين H₂O₂ لمدة 10، 20 أو 60 دقيقة. تمت دراسة شكل الخلايا في الطبقة المفردة والطبقات الخلوية المتعددة من خلال المجهر. تم تحديد قابلية الحياة للخلايا في الطبقة المفردة والخلايا في الطبقات المتعددة باستخدام مقاييس الحياة/الموت، كما تم قياس قابلية حياة خلايا الطبقة المفردة من خلايا مقياس الجريان الخلوي. تم تقييم التأثيرات الملحوظة على الوظيفة الحاجزية للبشرة المطبقة من الخلايا الظهارية القرنية-الحوفية HCLE من خلال قياس نفوذية fluorescein والمقاومة عبر الظهارية للزروع النامية على الاندخالات الغشائية. وبغية تقييم حساسية الاختبارات للضرر الناجم عن البيروكسيد فقد تم أيضاً تعريض خلايا الظهارة المطبقة إلى بيروكسيد الهيدروجين H₂O₂ بنسبة 0.01-0.3% في وسط الزرع.

النتائج: سببت جميع المحاليل المدروسة حدوث انتفاخ في خلايا الظهارة مفردة الطبقة، فيما سببت المستحضرات سواء تلك الحاوية وغير الحاوية على

بيروكسيد الهيدروجين بدرجة PH 7.9 حدوث تناقص بسيط في قابلية حياة خلايا الطبقة الظهارية المفردة، إلا أنها لم تؤثر على قابلية الحياة أو الوظيفة الحاجزية لخلايا الظهارة المطبقة القرنية-الحوفية HCLE. سبب وجود بيروكسيد الهيدروجين (بنسبة $\leq 0.1\%$) في وسط الزرع حدوث أذية غير قابلة للشفاء لخلايا الظهارة المطبقة القرنية-الحوفية HCLE.

الاستنتاجات: على الرغم من كشف الاختبارات المجرة على الخلايا المطبقة عن وجود أذية ناتجة عن بيروكسيد الهيدروجين في وسط الزرع، إلا أن الكميات المتبقية منه في المحاليل العينية المعدلة ليس لها تأثيرات على خلايا الظهارة المطبقة في الزجاج. تقترح هذه الموجودات سلامة بيروكسيد الهيدروجين كمطهر عند استخدامه بالشكل المناسب. أظهرت معطيات المقارنة بين زروع خلايا الطبقات المفردة وخلايا الطبقات المتعددة أن خلايا الطبقات المفردة أكثر حساسية للأذية المحرصة بالبيروكسيد، كما أن تأثيرات المحاليل المعدلة على خلايا الظهارة المطبقة قد تفيد في تنبؤ أفضل لاستجابة الخلايا الظهارية القرنية السليمة.

ENT

أمراض الأذن والأنف والحنجرة

Digital oral photography for pediatric tonsillar hypertrophy grading

استخدام التصوير الفوتوغرافي الرقمي الفموي في تحديد درجة ضخامة اللوزات عند الأطفال

Montgomery-Downs HE, et al.

Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2011 Apr 21.

Background: Tonsillar hypertrophy contributes to pediatric disorders, including obstructive sleep apnea. The goal was to determine the utility of digital photographs for pediatric tonsillar grading.

Methods: Using Brodsky's grading scale, 41 children (3.0-14.6 years) had in-person tonsil grading during a routine pediatric ENT physical examination. Oral photographs were obtained with a standard single-lens reflex digital camera and graded by the same ENT physician and by an independent pediatrician.

Results: In-person and photograph gradings were highly correlated, but also differed significantly. Yet photograph gradings did not differ between physicians, suggesting that photographs provide unique, consistent information to different clinicians. Discrepancies between in-person and photograph gradings were not explained by child age.

Conclusion: Static images may provide experts more time for mental calculations and may therefore provide a superior estimation of tonsil size. Photographs should be considered for remote use, as well as a potentially better alternative to current in vivo estimates.

خلفية البحث: تساهم ضخامة اللوزات في حدوث اضطرابات لدى الأطفال من ضمنها انقطاع النفس الانسدادي النومي. تهدف هذه الدراسة إلى تحديد فائدة استخدام التصوير الفوتوغرافي الرقمي في تحديد حجم اللوزات عند الأطفال.

طرق البحث: تم تقييم حجم اللوزتين باستخدام مقياس Brodsky عند 41 طفلاً (أعمارهم بين 3.0-14.6 سنة) خلال إجراء الفحص الفيزيائي الاعتيادي للأذن والأنف والحنجرة. وباستخدام كاميرا رقمية معيارية ذات عدسة واحدة عاكسة تم إجراء تصوير فوتوغرافي فموي، بحيث تم تقييم الصور من قبل الأخصائي الذي قام بالفحص الفيزيائي ومن قبل طبيب أطفال مستقل.

النتائج: لوحظ وجود ترابط كبير بين نتائج التقييم بالفحص الفردي والصور الفوتوغرافية، مع وجود اختلاف واضح في الوقت نفسه. إلا أن التقييم بالصور الفوتوغرافية لم يختلف فيما بين الأطباء وهو ما يقترح فائدة الصور الفوتوغرافية في إعطاء معلومات ثابتة ومتسقة لمختلف الأطباء السريريين. لم يفسر موضوع عمر الطفل التباينات الملاحظة بين التقييم بالفحص الفردي والتقييم بالصور الفوتوغرافية.

الاستنتاجات: يمكن للصور الساكنة أن تمنح الخبراء وقتاً أطول لإجراء الحسابات الذهنية، وبالتالي يمكن أن تمكنهم من تقدير أفضل لحجم اللوزات. يجب التفكير بالصور الفوتوغرافية كطريقة مناسبة للتشخيص عن بعد، بالإضافة إلى احتمالية كونها بديلاً أفضل للتقديرات الحالية المجرة عند الأحياء.

دليل النشر في مجلة المجلس العربي للاختصاصات الصحية

تتبع المقالات المرسلة إلى مجلة المجلس العربي للاختصاصات الصحية الخطوط التالية المعتمدة من قبل الهيئة الدولية لمحري المجلات الطبية URN، وإن النص الكامل لها موجود على الموقع الإلكتروني 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 المرسلة 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/ أو 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 جدية، 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 (1 بوصة). ترسل كافة المقالات منسوخة على قرص مكنز CD، مع إرسال الورقة الأصلية مع 3 نسخ. يمكن إرسال المقالات بالبريد الإلكتروني على jabms@scs-net.org إذا أمكن من الناحية التقنية. يجب ان يحتفظ الكاتب بنسخ عن كافة الوثائق المرسلة.

- البحث الأصلي يجب أن يتضمن ملخصاً مفصلاً باللغتين العربية والانكليزية لا يتجاوز 250 كلمة يشمل أربع فقرات على الشكل التالي: هدف الدراسة، طريقة الدراسة، 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 كبدل 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 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 المتري (م، كغ، لتر) لقياسات الطول والارتفاع والوزن والحجم، والدرجة المئوية لقياس درجات الحرارة، والمليمترات الزئبقية لقياس ضغط الدم. كافة القياسات الدموية والكيميائية السريرية تذكر بالمقياس المتري 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. يجب أن تتضمن المراجع المكتوبة معطيات كافية تمكن من 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 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 وتجارب 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 مفهولة 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 فيصل عبد الله عيسى (البحرين)
الأستاذ الدكتور فالح فاضل البياتي (العراق)	الأستاذ الدكتور احتيوش فرج احتيوش (ليبيا)
الأستاذ الدكتور محمد حسن الظاهر (مصر)	الأستاذ الدكتور فيصل الناصر (البحرين)
الأستاذ الدكتور عبد الوهاب الفوزان (الكويت)	الأستاذ الدكتور مهدي أبومديني (السعودية)
الأستاذ الدكتور جمال بليق (لبنان)	الأستاذ الدكتور عمر الدرديري (السودان)
الأستاذ الدكتور ابراهيم زيتون (مصر)	الأستاذ الدكتور صلاح منصور (لبنان)
الأستاذ الدكتور عبد الوهاب المصلح (قطر)	الأستاذ الدكتور بسام الصواف (سورية)
الأستاذ الدكتور غازي الزعتري (لبنان)	الأستاذ الدكتور محسن جاد الله (مصر)
الأستاذ الدكتور صالح المحسن (السعودية)	الأستاذ الدكتور ماريو بيانيزي (إيطاليا)
الأستاذ الدكتور روبرت هاريسون (أيرلنده)	الأستاذ الدكتور علي عليان (مصر)
الأستاذة الدكتورة سلوى الشيخ (سورية)	الأستاذ الدكتور زيد بقاعين (الأردن)
الأستاذ الدكتور عبد الحميد عطية (مصر)	الأستاذ الدكتور أنيس بركة (لبنان)

مساعداو التحرير

لمى 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 الخضيري	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 نعيم

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 6119740/6119741-963+ فاكس 6119259/6119739-963+11

E-mail: jabhs@arab-board.org

