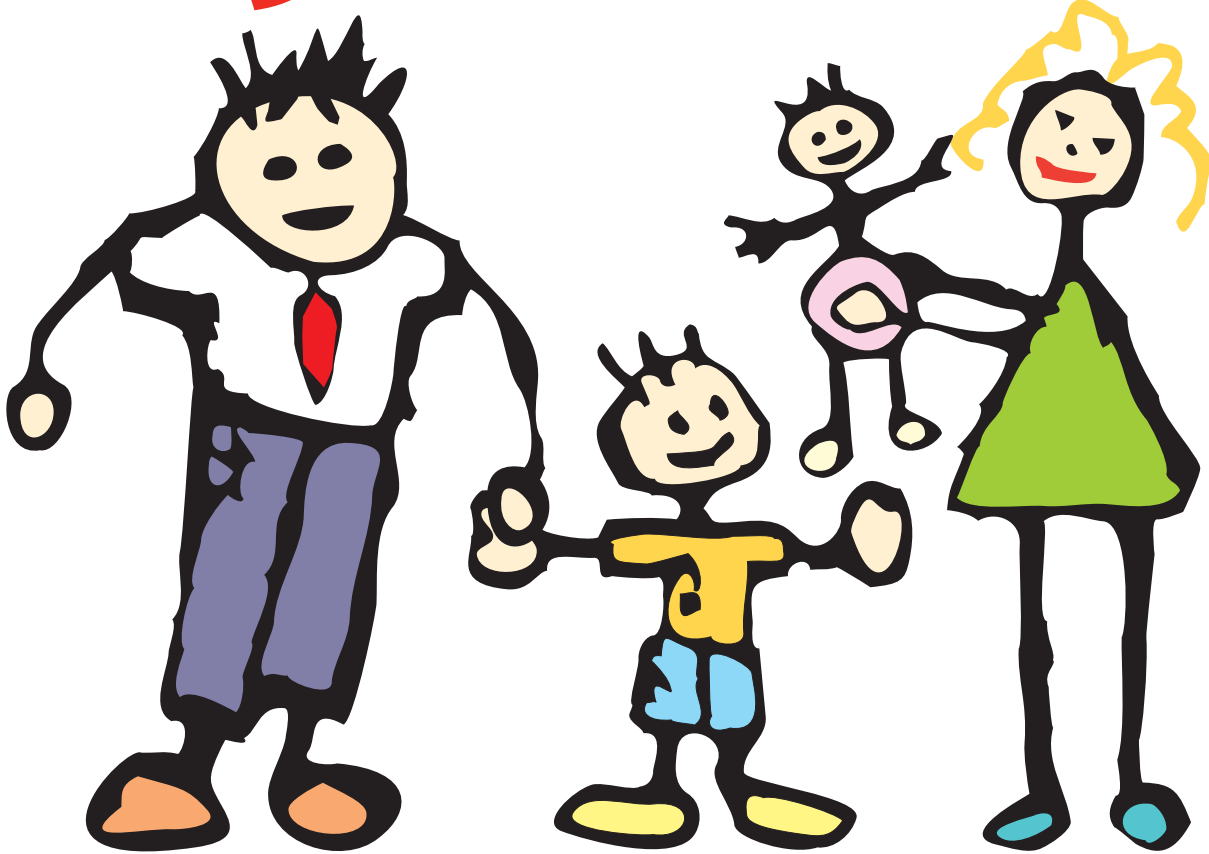




Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi

Journal of Dr. Behçet Uz
Children's Hospital



İZMİR DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ DERGİSİ

Ağustos / August 2011 Cilt / Volume 1 Sayı / Number 2

Editörler (Editors)

Doç. Dr. Ceyhun DİZDARER - Doç. Dr. Füsün ATLIHAN

Yardımcı Editörler (Associate editors)

Doç. Dr. Gülden DİNİZ - Doç. Dr. İlker DEVRİM - Uz. Dr. İlker GÜNAY

YAYIN KURULU (EDITORIAL BOARD)

Uz. Dr. Serdar ALTINÖZ
Uz. Dr. Hurşit APA
Uz. Dr. Özlem BAĞ
Doç. Dr. Demet CAN
Uz. Dr. Şebnem ÇALKAVUR
Doç. Dr. Ferah GENEL
Uz. Dr. Pamir GÜLEZ
Uz. Dr. Murat HIZARCIOĞLU
Doç. Dr. Münevver HOŞGÖR
Doç. Dr. İrfan KARACA
Uz. Dr. Aytaç KARKINER
Uz. Dr. Timur MEŞE

Uz. Dr. Özgür OLUKMAN
Doç. Dr. Ragıp ORTAÇ
Uz. Dr. Erhan ÖZBEK
Uz. Dr. Aysel ÖZTÜRK
Prof. Dr. Nejat SARIOSMANOĞLU
Uz. Dr. Arzu ŞENCAN
Doç. Dr. Erkin SERDAROĞLU
Prof. Dr. Vedide TAVLI
Uz. Dr. Günyüz TEMİR
Doç. Dr. Aycan ÜNALP
Doç. Dr. Canan VERGİN
Uz. Dr. Gürol YENDUR

Sahibi / Owner on Behalf of İzmir Dr. Behcet Uz Children's Hospital: Prof. Dr. Nurettin ÜNAL

Yazı işleri müdürü / Publishing manager: Doç. Dr. Ceyhun DİZDARER

Yazışma adresi/Correspondence: Doç. Dr. Ceyhun Dizdarer

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Alsancak, İzmir

<http://www.buch.gov.tr>



Yayınlayan Kuruluş: LOGOS YAYINCILIK TİC. A.Ş.

Yıldız Posta Cad. Sinan Apt. No. 36 D. 66/67 34349 Gayrettepe-İstanbul

Tel: (0212) 288 05 41 - (0212) 288 50 22 **Fax:** (0212) 211 61 85

www.logos.com.tr logos@logos.com.tr

Yayın Türü: Yaygın Süreli

Baskı Yeri/Mathbaa: LOGOS YAYINCILIK

Yılda üç kez yayımlanır
(Published three times a year)

Bu dergi **Alkali (Acid Free)** kağıda basılmaktadır. / This journal is printed on **Acid-Free** paper.

BU SAYININ DANIřMA KURULU (ADVISORY BOARD OF THIS ISSUE)

Prof. Dr. Safiye AKTAş
Doç. Dr. Suna ASILSOY
Prof. Dr. Mustafa BAK
Doç. Dr. Demet CAN
Prof. Dr. Salih ÇETİNKURřUN
Doç. Dr. İlker DEVRİM
Doç. Dr. A. Güliden DİNİZ ÜNLÜ
Doç. Dr. Ceyhun DİZDARER
Prof. Dr. Hülya ELLİDOKUZ

Doç. Dr. Ferah GENEL
Uz. Dr. Murat HIZARCIOĞLU
Doç. Dr. Münevver HOşGÖR
Prof. Dr. Nilgün KÜLTÜRSAY
Doç. Dr. Ragıp ORTAÇ
Prof. Dr. Süheyla SÜRÜCÜOĞLU
Doç. Dr. Nermin TANSUĞ
Doç. Dr. Canan VERGİN
Doç. Dr. Önder YAVAşCAN

DANIřMA KURULU (ADVISORY BOARD)

Prof. Dr. Safiye AKTAş
Doç. Dr. Sertaç ARSLANOĞLU
Doç. Dr. Suna ASILSOY
Doç. Dr. Füsün ATLIHAN
Doç. Dr. Zehra AYCAN
Prof. Dr. Mustafa BAK
Doç. Dr. Arzu BAKIRTAř
Doç. Dr. Özlem BEKEM SOYLU
Prof. Dr. İlknur BOSTANCI
Prof. Dr. Atilla BÜYÜKGEBİZ
Doç. Dr. Demet CAN
Uz. Dr. řükrü CANGAR
Prof. Dr. Mahmut COKER
Uz. Dr. şebnem ÇALKAVUR
Prof. Dr. Salih ÇETİNKURřUN
Prof. Dr. Esen DEMİR
Prof. Dr. Sergülen DERVIřOĞLU
Doç. Dr. İlker DEVRİM
Doç. Dr. A. Güliden DİNİZ ÜNLÜ
Doç. Dr. Ceyhun DİZDARER
Prof. Dr. Nuray DUMAN
Prof. Dr. Hülya ELLİDOKUZ
Prof. Dr. Derya ERÇAL
Prof. Dr. Yusuf ERřAHİN
Doç. Dr. Ferah GENEL
Uz. Dr. M.Emin GÖKSOY
Doç. Dr. Türkan GÜNAY
Uz. Dr. Murat HIZARCIOĞLU
Doç. Dr. Münevver HOşGÖR
Prof. Dr. Gülersu İRKEN
Prof. Dr. Savař KANSOY
Doç. Dr. İrfan KARACA

Prof. Dr. Salih KAVUKÇU
Prof. Dr. Semra KURUL
Uz. Dr. Rebii KURULTAY
Prof. Dr. Tezer KUTLUK
Prof. Dr. Nilgün KÜLTÜRSAY
Uz. Dr. Timur MEşE
Prof. Dr. Sevgi MİR
Prof..Dr. Erol MİR
Prof. Dr. Nazmi NARİN
Prof. Dr. Mustafa OLGUNER
Prof. Dr. Resmiye ORAL
Doç. Dr. Ragıp ORTAÇ
Prof. Dr. Ferda ÖZKINAY
Uz. Dr. Aysel ÖZTÜRK
Prof. Dr. Hale ÖREN
Prof. Dr. Meral SAKIZLI
Prof. Dr. Osman Nejat SARIOSMANOĞLU
Doç. Dr. Erkin SERDAROĞLU
Prof. Dr. Oğuz SÖYLEMEZOĞLU
Prof. Dr. Süheyla SÜRÜCÜOĞLU
Prof. Dr. Aydın şENCAN
Doç. Dr. Nermin TANSUĞ
Prof. Dr. Vedide TAVLI
Prof. Dr. Hasan TEKGÜL
Prof. Dr. Haluk TOPALOĞLU
Prof. Dr. Nurettin ÜNAL
Doç. Dr. Aycan ÜNALP
Doç. Dr. Canan VERGİN
Prof. Dr. Rařit YAĞCI
Doç. Dr. Mehmet YALAZ
Doç. Dr. Önder YAVAşCAN
Uz. Dr. Gürol YENDUR

İÇİNDEKİLER

Özgün Araştırmalar / Original Articles

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen olgularda mortalite riskinin belirlenmesinde TRANSPORT, SNAP-PE II ve MINT skorlarının karşılaştırılması

Comparison of different scoring systems for predicting mortality risk of neonates followed in neonatal intensive care units: TRANSPORT, SNAP-PE II and MINT scores

Ö. YILMAZ, Ş. ÇALKAVUR, Ö. OLUKMAN, F. ATLIHAN 42-50

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Patoloji Laboratuvarında 2009-2010 yıllarında incelenen böbrek biyopsilerinin klinik ve histopatolojik profili

The clinic and histopathological profile of the renal biopsies evaluated between 2009-2010 at the pathology laboratory of Dr. Behçet Uz Children's Hospital

M. ERGİN, Ö. YAVAŞCAN, E. SERDAROĞLU, I. ERGİN, A.G. DİNİZ, R. ORTAÇ 51-57

Akut bronşiyolit tedavisinde nebülize salbutamol, nebülize steroid ve sistemik steroidin karşılaştırılması

Comparison of nebulized sabutamol, nebulized steroid and systemic steroid in acute bronchiolitis treatment

B.G. ONUR, F. ATLIHAN, D. CAN, S. ASILSOY, N. GÜLEZ, H. AĞIN 58-62

Chlamydia trachomatis tanısında kullanılan hücre kültürü, hibridizasyon ve direkt flöresan antikor testlerinin karşılaştırılması

The comparison of cell culture, hybridization and direct flourescent antibody tests in Chlamydia trachomatis diagnosis

E. AKDUMAN, T. ECEMİŞ, S. SAĞOL, C. ÇİÇEK, S. VATANSEVER, B. ÖZBAKKALOĞLU 63-68

Henoch-Schönlein Purpuralı çocukların değerlendirilmesi

Evaluation of children with Henoch-Schönlein Purpura

İ. KAPLAN BULUT, Ö. TEMEL, Ö. ARSLAN, M.O. BULUT, S. ÇAKMAKCI, M. İNALHAN, F. YILDIZ 69-74

Pediyatrik olgularda infeksiyonla ilişkili nefrektomilerin irdelenmesi ve ksantogranümatöz pyelonefrit prevalansı

Evaluation of childhood infection related nephrectomies and the prevalence of xanthogranulomatous pyelonephritis

G. DİNİZ, S. AKTAŞ, R. ORTAÇ, A. KAYHAN, M. ERGİN, E. SERDAROĞLU, M. BAK 75-78

Olgu Sunumları / Case Reports

Erken postoperatif incebağırsak obstrüksiyonu, postoperatif adinamik ileusdan farklı bir klinik antitedir

Early postoperative small bowel obstruction is a different clinical entity than postoperative adynamic ileus

A. ŞENCAN, A. ŞENCAN, C. TANELİ, C. GÜNŞAR, A. GENÇ, S. AYHAN, E. MİR 79-83

Plevral efüzyonun ender nedenleri: İki olgu sunumu

The rare causes of pleural effusion: Two case reports

G. ÖZEK, B. UÇAN, S. GİRİT, M. GOŞGÖR, Ö. CARTI, D. CAN, G. DİNİZ, 84-87

3-Metilkrotonilglisinüri tanılı bir yenidoğan olgusu

A Newborn with 3 methylcrotonylglysinuria

Ş. ÇALKAVUR, Ö. OLUKMAN, F. KAYA KILIÇ, S. KAHVECİ ÇELİK, H. AĞIN, F. GÖKASLAN, F. ATLIHAN, A. ÜNALP 88-92

Metil malonik asidemili bir yenidoğan olgusu

A neonatal case with methylmalonic acidemia

Ö. OLUKMAN, Ş. ÇALKAVUR, F. GÖKASLAN, F. KAYA KILIÇ, Y. ONURSAL, F. ATLIHAN 93-96

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen olgularda mortalite riskinin belirlenmesinde TRANSPORT, SNAP-PE II ve MINT skorlarının karşılaştırılması

Comparison of different scoring systems for predicting mortality risk of neonates followed in neonatal intensive care units: TRANSPORT, SNAP-PE II and MINT scores

Özlem YILMAZ¹, Şebnem ÇALKAVUR², Özgür OLUKMAN², Füsün ATLIHAN²

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

ÖZET

Amaç: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine (YYBÜ) yatan bebeklerde mortalite riskini öngörebilmek amacıyla çeşitli skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Ünitimize kabul edilen tüm yenidoğanlar transport ile kabul edildiğinden, tarafımızca transport kalitesinin mortaliteye etkisini yansıtabilecek bir skorlama geliştirilmiştir. Çalışmamızda bu skorlama sisteminin etkinliği araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: YYBÜ'ye kabul edilen 83 yenidoğan bebekte, TRANSPORT skoruyla, MINT (Mortality index for neonatal transportation) ve SNAP-PE-II (Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension) skorlarının mortaliteyi öngörme etkinlikleri ve neonatal mortaliteye etki eden faktörler prospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: SNAP-PE II, MINT ve TRANSPORT skorlarının mortaliteyi öngörme etkinlikleri karşılaştırıldığında, her üç skorlama modelinin de mortalite tahmin yetisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu (SNAP-PE II: $p<0,0001$, TRANSPORT skoru $p<0,0001$, MINT $p=0,016$). Her üç skorlama sistemi ROC (receiver operator curve) eğrileri ile karşılaştırıldığında, en yüksek tahmin değerinin SNAP-PE II skorunda olduğu görüldü. Oluşturulan TRANSPORT skoru mortaliteyi öngörme açısından, özellikle transport edilen bebekler için geliştirilmiş MINT skorundan daha üstün bulundu (EAA değerleri SNAP-PE II: 0,835; TRANSPORT skoru: 0,774; MINT: 0,657).

Sonuç: Neonatal skorlama sisteminden beklenenler, doğum sonrasında olabilecek en erken ve kısa sürede ve kolaylıkla uygulanabilir olması, mortalite riski, morbidite ve maliyet hesaplamasına olanak vermesidir. Bu amaçla geliştirilen TRANSPORT skoru değerli bulunmakla birlikte, çok fazla parametreye sahip olması ve doldurulmasının uzun zaman alması önemli dezavantajlarıdır.

Anahtar kelimeler: Transport, yenidoğan, MINT, SNAPPE-II, skorlama sistemleri

ABSTRACT

Objective: Currently different scoring systems are being used in order to predict the mortality risk of neonates hospitalized at neonatal intensive care units (NICU). Since all newborns admitted to our NICU are transported from other hospitals, we created a new transport scoring system (TRANSPORT) which might accurately reflect the effect of qualified transportation on neonatal mortality. In this study we aimed to investigate the efficacy of this novel scoring system.

Material and Methods: In the present study factors affecting mortality and efficacy of three scoring systems: TRANSPORT, MINT and SNAP-PE II in evaluating mortality risk of 83 neonates admitted to the NICU of Dr. Behçet Uz Children's Hospital within the first day of their lives were compared prospectively.

Results: Data analysis revealed that the capability of all three scoring systems in terms of mortality prediction was statistically significant (SNAP-PE II: $p<0.0001$, TRANSPORT: $p<0.0001$, MINT $p=0.016$). Comparison of ROC curves of each group indicated that SNAP-PE II had the highest predictive value. Our TRANSPORT scoring system had a statistically significantly higher value in terms of prediction of mortality when compared to MINT scoring system which was developed especially for transported infants (AUC: Area under curve: SNAP-PE II: 0.835; TRANSPORT: 0.774; MINT: 0.657).

Conclusion: Scoring systems should be easy to use and provide satisfactory and prompt results regarding mortality and morbidity risks and deemed costs. Although our TRANSPORT scoring system is reliable in predicting short-term outcomes, it has the limitation of requiring too much time for its completion because it has too many items to be responded.

Key words: Transportation, newborn, MINT, SNAPPE-II, scoring systems

Alındığı tarih: 18.07.2011

Kabul tarihi: 26.07.2011

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Şebnem Çalkavur,
Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir
sebnemcalkavur@yahoo.com

GİRİŞ

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine (YYBÜ) yatan bebeklerde mortalite riskinin önceden belirlenmesi, ailenin bilgilendirilmesi ve erken mortalite gibi karşılaşılabilecek ağır durumlara hazırlıklı olma açısından son derece önemlidir ⁽¹⁻³⁾. Mortalite riskini öngörebilmek amacıyla çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Skorlama sistemleri, hastanın prognozunu tahmin etmek, klinik çalışmalar sırasında farklı grupları karşılaştırmak, değişik ünitelerin performansını değerlendirmek, mortalite yanında erken ve geç komplikasyonları öngörerek, ilgili girişimleri önceden gerçekleştirebilmek amacıyla kullanılmaktadır.

Neonatal skorlama sisteminden beklenen özellikler kolay, doğum sonrasında olabilecek en erken ve kısa sürede uygulanabilir olması, mortalite ve morbidite riski ve maliyet hesaplanmasına olanak vermesidir. Son yıllarda hastanın başlangıçtaki klinik durumunu yansıtan fizyolojik parametreleri, hastaya uygulanan tedavileri temel alan daha kapsamlı skorlama sistemleri geliştirilmiştir ⁽⁴⁾.

Ünitemize kabul edilen tüm yenidoğanlar transport ile kabul edildiğinden ve bunun da mortaliteye etkisini yansıtmayı sağlayacak bir skorlama sistemi arayışı ile bu makalede kliniğimizde oluşturulan TRANSPORT skoru ile MINT (Mortality index for neonatal transportation) ve SNAP-PE-II (Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension) skorlarının mortaliteyi öngörme etkinliklerinin karşılaştırılması ve neonatal mortaliteye etki eden faktörlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Eylül 2007 ile Haziran 2008 tarihleri arasında YYBÜ’nde yapıldı. Hasta kabul kriteri olarak, doğum sonrası ilk on iki saat içinde YYBÜ’ne yatırılan tüm yenidoğanlar belirlendi. Yirmi dört saatten daha kısa süreli hospitalize edilen ya da ilk günde kaybedilen, yaşamla bağdaşmayan konjenital malformasyonları olan ve çalışma protokolü eksik

bilgiler nedeniyle tamamlanamayan yenidoğanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Hasta seçim kriterlerine uyan 83 yenidoğan çalışmaya alındı. Hastaların gestasyonel yaşları, doğum ağırlıkları, başvuru yaşları, düşük doğum ağırlıklı (SGA=small for gestational age) olup olmadıkları, 1. ve 5. dk. Apgar skorları, geliş ortalama arteriyal basınçları, geliş ısıları, arteriyal kan gazında pH, PaO₂ ve verilen oksijen değerleri, diürezleri, konvülsiyon varlığı, konjenital anomali varlığı, entübe ya da doğumda resüsite edilip edilmedikleri gelişlerinde kaydedildi. Ayrıca sevkli haberli olup olmadığı, transport şekli, hava yolu, solunum, dolaşım ve klinik değerlendirildi. Bu verilerden, TRANSPORT skoru, MINT ve SNAP-PE-II skorları, her bir hasta için hesaplandı. Mortalite hastanın YYBÜ’nde eksitus olması kabul edildi. Hasta mortalitesi ile TRANSPORT skoru, MINT ve SNAP-PE-II skorlarının mortaliteyi öngörme etkinlikleri ve neonatal mortaliteye etkileri karşılaştırıldı.

MINT skoru:

Sevk eden hastane ile ilk görüşme sırasında ve hastanın kabulünde elde edilebilen altı parametre değerlendirilerek hesaplandı (Tablo 1) ⁽⁵⁾.

SNAP-PE II skoru:

YYBÜ’ne yatan olguların doğum sonrası ilk 12 saat içindeki en kötü verileri dikkate alınarak dokuz parametre üzerinden değerlendirildi. Ortalama kan basıncı diyastolik Kan Basıncı (KB) + (sistolik KB - diyastolik KB) / 3 formülü ile hesaplandı (Tablo 2) ⁽⁶⁾.

TRANSPORT skoru:

TRANSPORT skoru, transport koşullarının uygunluk düzeyinin mortalite üzerindeki belirleyici etkisinin belirlenmesi amacıyla tarafımızdan, yenidoğan transportu konusunda yayınlanmış makalelerde belirtilen ve kesinlikle karşılaşılmaması gereken kriterler esas alınarak oluşturulmuştur ⁽⁷⁻¹⁷⁾.

Doğru uygulamalara 1, yanlış uygulamalara 0 puan verilerek hesaplanır. Toplam 28 puan üzerinden

Tablo 1. MINT skoru.

Parametre	Bulgu	Puan
pH	<6.9	10
	6.91-7.1	4
	>7.1	0
Yaş	0-1sa	4
	>1sa	0
1. dk. Apgar	0	8
	1	5
	2	2
	3	2
	>3	0
Doğum ağırlığı	<750	5
	751-1000	2
	1001-1500	1
	>1500	0
Konjenital anomali	Evet	5
	Hayır	0
Entübasyon	Evet	6
	Hayır	0

değerlendirilir. TRANSPORT skoru yedi ana bölümden oluşmaktadır (Tablo 3). Gestasyon haftası otuzun altında olan bebekler kesinlikle entübe edilerek transport edilmelidir. Eğer olgu otuz hafta üzerinde ise ve vital bulguları (nabız, kan basıncı, solunum sayısı, vücut ısısı) stabil, oksijen gereksinimi %50 altında ve PaCO₂ normalse entübe edilmeden sevk edilmesi kabul edilebilir ⁽²⁾. Eğer hasta entübe sevk edilecekse kesinlikle sedasyon verilmelidir. Klinik stabil değilse, oksijen gereksinimi %50'ye yaklaşıyor ve artış gösteriyorsa, PaCO₂ yükselmekteyse, yineleyen apne ataklarına giriyorsa entübasyon gerekir ⁽²⁾. Vücut ısısı için normal değer aksiller 36°C ve üzeri, anemi için sınır değer arteriyel hemoglobin 13 g/dL altı kabul edilmiştir ^(18,19).

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS 15,0 programı ve mortalite riskini arttıran faktörlerin belirlenmesinde tek yönlü analiz yöntemi kullanıldı.

Tablo 2. SNAP-PE II skoru.

Parametre	Bulgu	Puan
Ortalama Kan Basıncı (mmHg)	≥30	0
	29-20	9
	<20	19
En düşük ısı	>35.6	0
	35.6-35	8
	<35	15
PO ₂ /FiO ₂	>2.49	0
	1.00-2.49	5
	0.30-0.99	16
Serum pH	<0.30	28
	≥7.20	0
	7.10-7.19	7
Çok sayıda konvülsiyon	<7.10	16
	Yok	0
	Var	19
Diürez (mL/kg/saat)	≥1	0
	0.1-0.9	5
	<0.1	18
Doğum ağırlığı	≤750 g	17
	750-999 g	10
	≥1000 g	0
5. dk. Apgar skoru	<7	18
	≥7	0
SGA varlığı	SGA var	12
	SGA yok	0

Mortalite risk skorlarının tüm değerleri için ayrı ayrı özgüllük ve duyarlılığını hesaplayan ROC yöntemi kullanılarak kestirim değerleri araştırıldı. Tüm istatistiksel değerlendirme için p<0,05 değeri anlamlılık sınırı olarak alındı.

BULGULAR

Hastaların genel özellikleri Tablo 4'te verilmiştir. Çalışmaya dahil edilen toplam 83 olgunun 32'si kaybedilmiştir. Toplam mortalite oranı %38,6 hesaplanmıştır. Olgular gestasyon yaşı ve doğum ağırlığına göre değerlendirildiğinde, ölen olgularda ortalama gestasyonel yaş 28 (23-40) hafta bulunurken, yaşayanlarda 30 (24-40) hafta olarak bulundu. Ölen olgularda ortalama doğum ağırlığı 1.325 (400-3.830) g saptanırken, yaşayanlarda 1.420 (750-3.370) g olarak saptandı. Gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ortalama

Tablo 3. TRANSPORT skoru.

1-Sevk haberli mi?	Evet (1)	Hayır (0)	
2-Hastanın Transport Şekli	Küvöz	Var (1)	Yok (0)
	Cankurtaran	112 (1)	Yok (0)
		YD* (2)	
	Sağlık Personeli	Var 1 kişi (1)	Yok (0)
	Aile	2 kişi (2)	
		(0)	
3-Hastanın Transport Yaşı (Saat)**		0-1saat (1)	>1 saat (0)
4-Hava yolu			
Hava yolu	Açık (1)	Tıkalı (0)	
Entübe değil-uygun (5)	Entübe (2)	Yolda Entübe (1)	Entübe Değildi Edildi (0)
Entübe ise	Tüpün yeri doğru	E (1)	H (0)
	Tüpün çapı uygun	E (1)	H (0)
	Sedasyon mevcut	E (1)	H (0)
Oksijen alıyor mu?	Serbest oksijen	PBV***	MV****
	Gereksiz-alıyor (2)	Gerekli-alıyor (1)	Gerekli-alıyor (0)
5-Resusitasyon gerekti mi?	Hayır (3)	Önce (2)	Yolda (1)
			Transport sonrası (0)
6-Solunum	Normal (1)	Normal değil (0)	
7-Dolaşım ve Klinik			
Damar yolu mevcut mu?	Evet	Patent (2)	H (0)
		Değil (1)	
Dehidratasyon		Var (0)	Yok (1)
Vücut ısı		Normal (1)	Değil (0)
Kapiller dolum zamanı		< 3 sn (1)	> 3 sn (0)
Kan glukozu		Normal (1)	Değil (0)
Anemi		Var (0)	Yok (1)
İnotropik gerekli mi?	Gereksiz-alıyor (2)	Gerekli alıyor (1)	Gerekli-alıyor (0)

* YD: Yenidoğan

**Haberli sevkler için kurumun arandığı zamanki yaşı, habersiz sevkler için kuruma geldiği zamanki yaşı

*** PBV: Pozitif Basıncılı Ventilasyon

****MV: Mekanik Ventilasyon

Tablo 4. MINT skoru.

Parametre	Ortalama (min-maks) ya da Sayı (%)
Doğum ağırlığı	1410 (400–3830)
Cinsiyet (Kız)	39 (% 47)
Gestasyon haftası	30 (23–40)
Gestasyon haftasına göre doğum ağırlığı < 10 persantil olan bebekler	11 (% 13,2)
1. dk. Apgar skoru	6 (0–10)
5. dk. Apgar skoru	8 (1–10)
Resüsitasyon	46 (% 52,2)
YYBÜ'ne yatış yaşı (saat)	3 (0–12)

değerleri açısından her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Kız olgularda %33,3 olan mortalite oranının erkek olgularda %43,2'ye yükseldiği gözlemlendi. Ancak, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,056$). Hastaların gestasyon yaşı ile mortalite oranları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,084$). Yine de 37 haftanın üzerindeki bebekler hariç tutulursa, gestasyon yaşı arttıkça mortalite oranları azalmaktadır. Otuz yedi hafta üzeri izlenen toplam 11 olgunun 7'si kaybedilmiştir. Bunlar incelendiğinde 2'şer olgunun mekonyum aspirasyonu ve

ağır asfiksi, birer olgunun konjenital diyafragma hernisi, polikistik böbrek ve sepsis tanıları aldığı görülmüştür.

Olguların doğum ağırlığı ve mortaliteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,077$).

Doğum odasında resüsitasyon uygulanması ile mortalite arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0,070$). Yaşayan ve ölen hastaların Apgar skorları ortalanca (dağılım) değerleri incelendiğinde hem 1. dk. hem de 5. dk. Apgar skorları, ölen hastalarda yaşayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (sırasıyla $p<0,00$, $p<0,0001$). Her iki skorun mortaliteyi öngörmedeki etkinliği ROC eğrileri çizilerek değerlendirildiğinde 5. dk. Apgar skorunun mortaliteyi öngörmedeki etkinliği 1. dk. Apgar skoruna göre daha yüksek bulundu (Şekil 1).

Hastaların mortalite skorları Tablo 5’de verilmiştir. SNAP-PE II, MINT ve TRANSPORT skorlarının mortalite riskini belirleme özellikleri karşılaştırıldı. Skorum sistemleri için ROC eğrileri oluşturuldu. Mortaliteyi öngörme özelliklerinin karşılaştırılması için eğri altında kalan alanlar hesaplandı. SNAP-PE II için eğri altında kalan alan (“eğri altında kalan alan”, EAA) = 0,835, MINT skoru için EAA = 0,657, TRANSPORT skoru için EAA = 0,774 bulundu

Tablo 5. Yaşayan ve ölen olgularda SNAP-PE II, MINT ve TRANSPORT skorları.

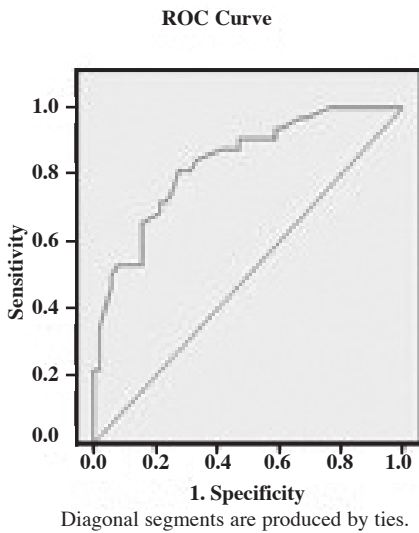
Mortalite skoru		Ortanca (min-maks.)	p
SNAP-PE II	Eksitus	45,5 (5-153)	<0,0001
	Yaşiyor	18 (0-60)	
MINT	Eksitus	8 (0-27)	0,016
	Yaşiyor	4 (0-16)	
TRANSPORT SKORU	Eksitus	16,5 (3-24)	<0,0001
	Yaşiyor	22 (5-27)	

(Şekil 2,3). Mortalite belirleyicilerinin EAA değerleri karşılaştırılması Tablo 6’da verilmiştir.

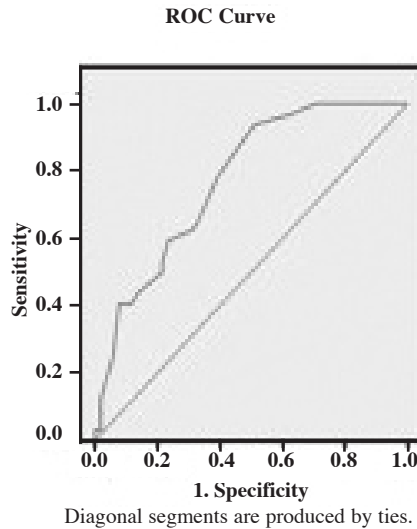
SNAP-PE II, TRANSPORT skoru, MINT için elde edilen eğrilerin koordinatlarından yola çıkarak özgüllük ve duyarlılıkları hesaplandı SNAP-PE II için eşik değeri 33 seçildiğinde duyarlılık %75, özgüllük %74,5 bulundu. TRANSPORT skoru için eşik değeri 18 seçildiğinde duyarlılık %56, özgüllük %79 bulundu. MINT skoru için eşik değeri 7 seçildiğinde duyarlılık %56, özgüllük %65 saptandı.

TARTIŞMA

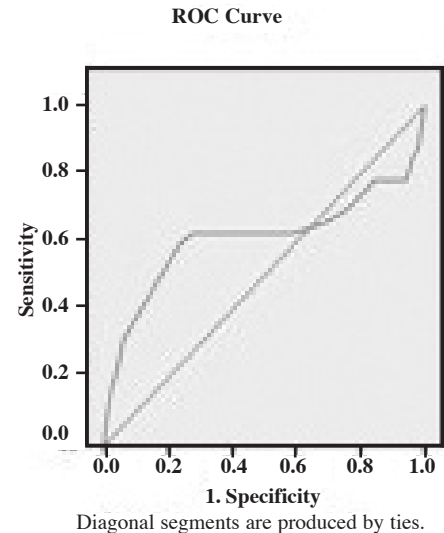
Yeni doğan bir bebeğin yaşama şansının ne olduğunu objektif bir şekilde öngörebilme gereksinimi,



Şekil 1. SNAP-PE II skoru için ROC eğrisi.



Şekil 2. TRANSPORT skoru için ROC eğrisi.



Şekil 3. MINT skoru için ROC eğrisi.

Tablo 6. Mortalite belirleyicilerinin EAA değerlerinin karşılaştırılması.

Mortalite belirleyicileri	EAA	P
SNAP-PE II	0,835	<0,0001
TRANSPORT skoru	0,774	<0,0001
5. dk. Apgar	0,746	<0,0001
1. dk. Apgar	0,668	0,011
MINT	0,657	0,016
Gestasyon yaşı	0,612	0,086
Doğum ağırlığı	0,565	0,324

neonatal mortalite sistemlerinin geliştirilme zorunluluğunu ortaya çıkarmıştır ⁽⁴⁾. Uzun yıllardır doğum ağırlığı ve gestasyon haftası, neonatal mortalitenin tek ve değişmez belirleyicileri olarak kullanılmıştır. Ancak, günümüzde teknolojik yeniliklerle birlikte immatür bebeklere uygulanan yaklaşımların değişmesi ve gestasyon yaşı ya da doğum ağırlığı aynı olan bebeklerin mortalitelerinin farklı olabileceğinin görülmesi, değişik skorlama sistemlerinin oluşturulma gerekliliğini ortaya çıkartmıştır ^(4,20,21).

Skorlama sistemlerini oluşturan parametreler mortalite tayini için pek çok çalışmada tek tek ya da gruplar halinde kullanılmıştır. Son yıllarda hastanın başlangıçtaki klinik durumunu yansıtan fizyolojik parametreleri ve hastaya uygulanan tedavileri temel alan, daha kapsamlı skorlama sistemleri geliştirilmiştir ^(4,20).

Cinsiyet de bu parametrelerden birisidir ve birçok çalışmada erkek bebeklerde mortalite riskinin arttığı gösterilmiştir ⁽²²⁻²⁴⁾. Çalışmamızda kız olgularda %33,3 olan mortalite oranının erkek olgularda %43,2'ye yükseldiği gözlenirse de, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Doğum ağırlığı ve gestasyon haftası arttıkça mortalitenin azaldığının bilinmesine rağmen, çalışmamızdaki sonuçlar literatürle uyumlu bulunmadı ^(4,5,22). Gruplara düşen olgu sayısının az oluşu, bu konuda yeterli değerlendirme yapmamızı engellemiş olabilir. 2.500 g üzeri bebeklerde görülen yüksek mortalite YYBÜ'de yatan zamanında doğmuş bebeklerin hastalıklarının daha ölümcül olması ile açıklanabilir.

Ülkemizde Türk Neonatoloji Derneği'nin 31

YYBÜ verisinden oluşan çok merkezli araştırmasında, aynı merkezde ve farklı merkezde doğan bebeklerin doğum ağırlığı ve gestasyon yaşlarına göre 2007 yılı mortalite oranları ile karşılaştırıldığında, mortalite oranımız çok yüksek gözükmemektedir ⁽²⁵⁾. Ancak, çok merkezli çalışmada veriler, YYBÜ'sinde küvözde izlenen, prematüre olması dışında major sorunu olmayan bebekleri de kapsamaktadır. Çalışmada alınan hasta grubu ise tamamı mekanik ventilatör gereksinimi olan ve daha ağır hastalığa sahip bebekler oluşturmakta olup, diğer hastalar ara birimde izlenmekte olduğundan bu orana dahil olmamışlardır. Her iki grup birlikte değerlendirildiğinde mortalite oranı 2007 yılı için %13,7'ye, 2008 yılı için ise %10'a düşmektedir. Bu oranlar Türkiye verilerine daha yakın olmakla birlikte belirtilen oranların bir kısmının yine de üzerinde kalmaktadır. Bunun nedenlerini değerlendirecek olursak; ülke verilerinin neredeyse tamamının üniversite hastanelerinden olduğu görülmektedir. Bu hastanelerin dışarıdan hasta kabulü de son derece sınırlı olup, kendi bünyesindeki doğumlara hizmet vermektedirler. Dış merkezde doğan ve ağır hastalığı olması nedeniyle bölgenin en büyük çocuk hastanesi olan hastanemize, uzak mesafelerden ve çoğu da yetersiz koşullarla nakil edilen bebekler mortalite oranlarımızın belirtilen değerlerin üzerinde olmasının nedenlerinden olup, bu çalışmada kullanılan transport skorunu geliştirmemizin de asıl nedeni teşkil etmiştir.

Bir başka parametre ise Apgar skoru olup, bazı kısıtlayıcı yönlerine rağmen, günümüzde hâlâ iyi tanımlanmış mortalite risk skorlama modellerinin arasında görülmektedir. Birinci ve 5. dk.'daki Apgar skoru düşüklüğünün mortalite riskini arttırdığı pek çok çalışmada gösterilmiştir ^(22,26-28). Bazı çalışmalarda 5. dk. Apgar skoru hastanın daha ileri bir dönemdeki nörolojik durumunun tahmininde de kullanılmıştır. Ancak, 5. dk. skorunun hastanın fizyolojisinin yanında, uygulanan tedavisel yaklaşım ve yapılan canlandırmayı da yansıtmayı; gestasyonel yaş, sedatif ve kas gevşeticilerden etkilenmesi en önemli dezavantajlarıdır ⁽²⁹⁾.

Çalışmamızda 5. dk. Apgar skorunun, 1. dk. Apgar skoruna göre mortalite belirleyiciliğinin daha üstün olduğu gösterildi.

Bir yenidoğanın uygun koşullarda nakli, mortalitesini etkileyen önemli nedenlerden biridir. Transport edilen bebeklerde mortalite oranlarının edilmeyenlere oranla yüksek olduğu bilindiğinden bu bebeklere özel skorlama sistemleri de geliştirilmiştir ^(4,30). Transport Risk Index of Physiologic Stability (TRIPS) ve MINT bunlar arasında sayılabilir. MINT skoru, 2004 yılında Avustralya’da 2504 yenidoğan üzerinde yapılan bir çalışmada oluşturulmuştur. TRIPS’e göre avantajı objektif kriterlere dayanması ve transport hastası hakkında telefonla edinilebilen bilgilere göre, daha hasta ile karşılaşmadan hesaplanabilmesidir ⁽⁵⁾. TRANSPORT skoru, bu bilgiden yola çıkılarak, transport koşullarının uygunluk düzeyinin mortalite üzerindeki belirleyici etkisinin belirlenmesi amacıyla oluşturulmuş bir sistemdir.

Her üç skor için ölen ve yaşayan gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmasına karşın, SNAP-PE II skorunun mortaliteyi belirleme özelliği diğer iki skorlamaya göre daha üstün bulundu. TRANSPORT skoru ise, MINT skoruna göre mortaliteyi daha iyi tahmin etmekteydi. Her üç skorlama 1./5. dk. Apgar skorları, gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı ile birlikte değerlendirildiğinde, her üç skorlama sisteminin, gestasyon yaşı ve doğum ağırlığına göre mortalite öngörüsü daha iyiydi. SNAP-PE II ve TRANSPORT skorunun mortalite tahmini, Apgar skoruna göre daha üstünken, MINT skorununki daha düşük bulundu. Bu skorlar ROC eğrileri çizilip EAA değerleri hesaplanarak birbiriyle kıyaslandığında mortalite öngörüsü en yüksek olan skorlama sisteminin SNAP-PE II olduğu görüldü. TRANSPORT skoru ise ikinci sırada yer aldı. MINT skoru istatistiksel olarak anlamlı bulunmasına rağmen, mortalite tahmininde diğer iki skorlamanın gerisinde kaldı.

Literatürde farklı skorlama sistemlerini birbiriyle karşılaştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır. CRIB (Clinical risk index for babies), SNAP (Score for

Neonatal Acute Physiology), SNAP-PE, SNAP-PE II skorlarının belirleyiciliğini karşılaştıran toplam 494 (ortalama 2.354 g, 36 hafta) hastayı içeren retrospektif bir çalışmada, tüm ağırlıktaki yenidoğanlar ile 1.500 g altı bebeklerde tüm sistemler doğum ağırlığına göre mortaliteyi öngörme açısından daha üstün bulunmuştur. Hiçbir sistemin istatistiksel olarak birbirine üstünlüğü saptanmamış olmasına rağmen, tüm ağırlıktaki yenidoğanlarda en yüksek EAA değerini SNAP-PE II almıştır ⁽³¹⁾. 1.500 g altı bebeklerde CRIB ve SNAP-PE II’yi karşılaştıran bazı çalışmalarda CRIB’in, bazılarında ise SNAP-PE’nin üstün olduğu gösterilmiştir ^(4,31-33). Skorların tüm değerleri için ayrı ayrı özgüllük ve duyarlılığını hesaplayan receiver operator curve (ROC) yöntemi kullanılarak kestirim değerlerine bakıldığında, yapılan üç çalışmanın ikisinde SNAP-PE II için optimal kestirim değeri “33”, diğerinde ise “24” olarak belirtilmiştir ^(20,23). Kendi çalışmamızda da bu değer “33” bulundu. “33” kestirim değeri için duyarlılık %75, özgüllük %74,5 bulundu. MINT skoru içinse eşik değer, “7” saptandı. Bu değer için duyarlılık %56, özgüllük %65 bulundu.

MINT skorunun oluşturulduğu 2.504 yenidoğan üzerinde Broughton ve ark. tarafından yapılan çalışmada, skorun mortalite öngörüsü yüksek olarak belirtilmiştir. (EAA Perinatal ve neonatal mortalite için 0,80) ⁽⁵⁾. Biz ise EAA’nı 0,657 bularak mortalite öngörüsünün yüksek olmadığını gördük. Bizce bu uyumsuzluk transport koşullarının farklılığından kaynaklanmaktadır. Biz Apgar skorlamasında 5. dk.’nın mortalite öngörüsünün daha duyarlı olduğunu bulmuşken, Broughton ve ark. 1. dk.’nın mortalite öngörüsünü daha yüksek olarak belirtmekteydi ⁽⁵⁾. Bu durum, bizim için daha az duyarlı bir faktörün skorlamada dikkate alınmasına neden olarak, bu parametrenin belirleyiciliğini azaltmış olabilir. MINT skorunda PaO₂ için sınır değer 3 kilopascal (kPa) kabul edilmiştir. Biz ise olguların hiçbirinde PaO₂’yi 3 kPa altında bulmadık. Tüm olgular bu parametreden aynı puanı aldı ve bu parametre de belirleyici olamadı. Sonuç olarak, MINT skoru çalışma grubumuzda

belirleyici olamamıştır.

Çalışmamızda MINT için kestirim değeri “7” olarak belirlendi. Broughton ve ark. çalışmasında eşik değer belirtilmemesine rağmen, skor 20’nin üzerinde olduğunda duyarlılığın %80 olduğu söylenmiştir⁽⁵⁾. Çalışmamızda doğum ağırlığı mortalite öngörüsünde yeterli görülmedi. Literatürle uyumlu olarak 5. dk. Apgar skoru, 1. dk. Apgar skoruna göre daha belirleyici bulundu⁽³⁴⁻³⁶⁾. TRANSPORT skoru Apgar skoruna göre daha değerliken, MINT skorunun belirleyiciliği daha düşük bulundu.

Sonuç olarak çalışmamızda, mortalite öngörüsü en yüksek olan skorlama sistemi SNAP-PE II saptanmıştır. Kolay uygulanabilir oluşu bir diğer avantajıdır. Kendi oluşturduğumuz ve transport koşullarını değerlendirerek mortalite tahminini amaçlayan TRANSPORT skoru da bu açıdan istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. MINT skoru ise çalışmamızda diğer sistemlerin gerisinde kalmıştır.

Genel skorlama sistemleri daha oturmuş durumda ve reel bilgiler vermesine karşın, nakil edilen bebekler için geliştirilen skorlama sistemlerinde daha fazla çalışma yapılmasına gereksinim olduğu açıktır. Bu amaçla geliştirmeye çalıştığımız TRANSPORT skoru çok anlamlı bulunmuş olmakla birlikte, çok fazla parametreye sahip olması ve doldurulmasının uzun zaman alması önemli dezavantajlarıdır.

Bebeklerimizin olumsuz koşullarda nakil edilmesinin mortalite oranlarımızın yüksekliği ile ilişkisi saptandığı için, bu konuda bölgesel bir organizasyon için acil çalışma yapılması gerekliliği de ortaya çıkmıştır.

KAYNAKLAR

1. Jackson L, Skeoch CH. Setting up a neonatal transport service: air transport. *Early Hum Dev* 2009;85(8):477-81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2009.05.007> PMID:19481377
2. Erdem G. Perinatal mortality in Turkey. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003;17(1):17-21. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-3016.2003.00444.x> PMID:12562468
3. Brito AS, Matsuo T, Gonzales MR, de Carvalho AB, Ferrari LS. [CRIB score, birth weight and gestational age in neonatal mortality risk evaluation]. *Rev Saude Publica* 2003;37(5):597-602. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102003000500008>
4. Yalaz M ve ark. Neonatal mortalite riskinin belirlenmesinde farklı skorlama sistemlerinin karşılaştırılması: çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde CRIB ve SNAP-PE-II. *Çocuk Sağ ve Hast Der* 2006;49:1-7.
5. Broughton SJ, Berry A, Jakobe S, Cheeseman P, Tarnow-Mordi WO, Greenough A. NICU Study Group. The mortality index for neonatal transportation score: A new mortality prediction model for retrieved neonates. *Pediatr* 2004;114(4):e424-e8. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2003-0960-L> PMID:15466067
6. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr* 2001;138(1):92-100. <http://dx.doi.org/10.1067/mpd.2001.109608> PMID:11148519
7. Petett G, Sewell S, Merenstein GB. Regionalization and Transport in Perinatal Care. In Merenstein B, Gerald, Gardner L, Sandra (eds). *Handbook of Neonatal Intensive Care* (4th edition). St. Louis: Mosby 1998: 30-45.
8. Yalaz M, Kültürsay N. Hasta yenidoğanın transportu. *Türkiye Klinikleri; Yenidoğan Acilleri* 2004;2/7:673.
9. Leslie AJ, Stephenson TJ. Audit of neonatal intensive care transport--closing the loop. *Acta Paediatr* 1997;86(11):1253-6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.1997.tb14856.x> PMID:9401523
10. Field D, Milligan D, Skeotch C, Stephenson T. Neonatal transport: a time to change? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;76(19):F1-F2. <http://dx.doi.org/10.1136/fn.76.1.F1> PMID:9059177 PMCid:1720608
11. Davis PJ, Manktelow B, Bohin S, Field D. Paediatric trainees and the transportation of critically ill neonates: experience, training and confidence. *Acta Paediatr* 2001;90(9):1068-72. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2001.tb01365.x>
12. Das UG, Leuthner SR. Preparing the neonate for transport. *Pediatr Clin North Am* 2004;51(3):581-598. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2004.01.002> PMID:15157586
13. American Heart Association. Textbook of neonatal resuscitation. Elk Village (IL): American Heart Association, American Academy of Pediatrics; 1990.
14. Woodward GA, Insoft RM, Pearson-Shaver AL, Jaimovich D, Orr RA, Chambliss R et al. The state of pediatric and neonatal interfacility transport: consensus of the second National pediatric and Neonatal Interfacility Transport Medicine Leadership Conference. *Pediatr Emerg Care* 2002;18(1):38-43. <http://dx.doi.org/10.1097/00006565-200202000-00013> PMID:11862139
15. Day S, McCloskey K, Orr R, Bolte R, Notterman D, Hackel A. Pediatric interhospital critical care transport: consensus of a national leadership conference. *Pediatrics* 1991;88(4):696-704. PMID:1896272
16. American Academy of Pediatrics Committee on Hospital Care: Guidelines for Air and Ground Transportation of Pediatric Patients. *Pediatrics* 1986;78(5):943-50. PMID:3763310
17. McCloskey KA, Johnson C. Pediatric critical care transport survey: team composition and training, mobilization time and mode of transportation. *Pediatr Emerg Care* 1990;6(1):1-3. <http://dx.doi.org/10.1097/00006565-199003000-00001> PMID:2320480

18. Gomella TC, Cunningham MD, Eyal FG, Zenk KE. Temperature regulation Ed. TL Gomella. Neonatology Management Procedures on-call problems, diseases and drugs. Fifth Edition. Appleton-Lange 2004: 39-43.
19. Gomella TC, Cunningham MD, Eyal FG, Zenk KE. Blood Abnormalities. Ed. TL Gomella Neonatology Management Procedures on-call problems, diseases and drugs. Fifth Edition. Appleton-Lange 2004: 332-53.
20. Fleisher BE, Murthy L, Lee S, Constantinou JC, Benitz WE, Stevenson DK. Neonatal severity of illness scoring systems: a comparison. *Clin Pediatr* 1997;36(4):223-227. <http://dx.doi.org/10.1177/000992289703600407> PMID:9114994
21. Horbar JD, McAuliffe TL, Adler SM, Albersheim S, Cassady G, Edwards W, et al. Variability in 28-day outcomes for very low birth weight infants. An analysis of 11 neonatal intensive care units. *Pediatrics* 1988;82(4):554-559. PMID:3273485
22. Horbar JD, Wright EC, L Onstad, Decreasing mortality associated with the introduction of surfactant therapy: an observational study of neonates weighing 601 to 1300 grams at birth. The Members of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Pediatrics* 1993;92(2):191-6. PMID:7710456
23. Stephansson O, Dickman PW, Johansson AL, Kieler H, Cnattingius S. Time of birth and risk of intrapartum and early neonatal death. *Epidemiology* 2003;14(2):218-222. <http://dx.doi.org/10.1097/01.EDE.0000037975.55478.C7> PMID:12606889
24. Rautava L, Lehtonen L, Peltola M, Korvenranta E, Korvenranta H, Linna M, Hallman M, Andersson S, Gissler M, Leipälä J, Tammela O, Häkkinen U; PERFECT Preterm Infant Study Group. The effect of birth in secondary or tertiary level hospitals in Finland on mortality in very preterm infants: a birth register study. *Pediatr* 2007;119(1):e257-e263. *Pediatrics* 2007;119(1):e257-63. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2006-1964> PMID:17200251
25. Türk Neonatoloji Derneği Hipoksik Ensefalopati çalışma Grubu. Türkiye’de Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde izlenen HİE’li olgular, risk faktörleri, insidans ve kısa dönem prognozları. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni Sayı:17 Bahar 2008.
26. Bregman J. Developmental outcome in very low birthweight infants. Current status and future trends. *Pediatric Clinics of North America* 1998;45(3):673-689. [http://dx.doi.org/10.1016/S0031-3955\(05\)70035-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0031-3955(05)70035-3)
27. Gera T, Ramji S. Early predictors of Mortality in Very Low Birth Weight Neonates. *Indian Pediatrics* 2001;38(6):596-602. PMID:11418725
28. Martinez A, Taeusch HW, Tan KW, Yu V, Yeung CV, Lu JH, Nishida H, Boo NY. Variation in mortality and intraventricular haemorrhage in occupants of Pacific Rim nurseries. *J Paediatr Child Health* 2002;38(3):235-240. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1440-1754.2002.00779.x> PMID:12047689
29. Bowen FW, Gwiazdowski S. Principles of Disease Management in neonatology. *Pediatric Clinics of North America* 1998;45(3):651-672. [http://dx.doi.org/10.1016/S0031-3955\(05\)70034-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0031-3955(05)70034-1)
30. Hack M, Wright LL, Shankaran S, Tyson JE, Horbar JD, Bauer CR, Younes N. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Network, November 1989 to October 1990. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(2 Pt 1):457-464. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(95\)90557-X](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(95)90557-X)
31. Zardo MS, Procionov RS. [Comparison between different mortality risk scores in neonatal intensive care unit]. *Rev Saude Publica* 2003;37(5):591-596. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102003000500007>
32. Gagliardi L, Cavazza A, Brunelli A, Battaglioli M, Merazzi D, Tandoi F, et al. Assessing mortality risk in very low birth weight infants: a comparison of CRIB, CRIB II, SNAPPE-II. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89(5):419-422. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2003.031286> PMID:15321961 PMCID:1721752
33. Rautanen J, Makela A, Boyd HApajasalo M, Pohjavuori M. CRIB AND SNAP: assessing the risk of death for preterm neonates. *Lancet* 1994;343(8908):1272-3. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)92158-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(94)92158-X)
34. Mori R, Shiraishi J, Negishi H, Fujimura M. Predictive value of Apgar score in infants with very low birth weight. *Acta Paediatr* 2008;97(6):720-3. Epub 2008 Apr 7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.00759.x> PMID:18397348
35. Forsblad K, Källén K, Marsál K, Hellström-Westas L. Short-term outcome predictors in infants born at 23-24 gestational weeks. *Acta Paediatr* 2008;97(5):551-6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.00737.x> PMID:18394098
36. Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants. *N Engl J Med* 2001;344(7):467-471. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200102153440701> PMID:11172187

Tebliğ olarak aşağıda sunulmuştur:

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi (YYBÜ)’nde İzlenen Olgularda Mortalite Riskinin Belirlenmesinde Transport, SNAP-PE II ve MINT Skorları
17. Ulusal Neonatoloji Kongresi. 27-30 Nisan 2009, Çeşme, İzmir

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Patoloji Laboratuvarında 2009-2010 yıllarında incelenen böbrek biyopsilerinin klinik ve histopatolojik profili

The clinic and histopathological profile of the renal biopsies evaluated between 2009-2010 at the pathology laboratory of Dr. Behçet Uz Children's Hospital

Malik ERGİN¹, Önder YAVAŞCAN², Erkin SERDAROĞLU³, Işıl ERGİN⁴, A. Gülden DİNİZ¹, Ragıp ORTAÇ¹

¹Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Patoloji Kliniği, ²Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Nefroloji Kliniği, ³Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Pediatrik Nefroloji Kliniği, ⁴Ege Üniversitesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Giriş ve Amaç: Çocukluk dönemi renal hastalıkları ile ilgili epidemiyolojik, klinik ve histopatolojik bilgiler ülkemizde az sayıda ve sınırlı araştırmaya dayanmaktadır. Bu çalışma Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde (BUÇH) böbrek biyopsilerinin klinik ve histopatolojik profilini incelemeyi ve klinik ön tanımlarla korelasyonunu değerlendirmeyi amaçlamıştır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif tanımlayıcı araştırma. İzmir Dr. BUÇH ve İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk servislerinde, 2009-2010 yıllarında yapılan ve Dr.BUÇH patoloji laboratuvarında değerlendirilen 123 böbrek biyopsisinin arşiv bulguları üzerinden değerlendirildi. Tüm hastalarda yaş, cinsiyet, sistemik hastalık, ailede böbrek hastalığı öyküsü yanı sıra biyopsi endikasyonları, klinik ön tanımlar, hematüri ve proteinüri varlığı, laboratuvar değerleri açısından ele alındı. Patolojik değerlendirmeye yeterli olarak kabul edilen 110 olgunun immünofluoresan (IF) ve ışık mikroskopik düzeyde incelemeleri esas alındı.

Bulgular: Olguların yaş ortalaması 9.4±4.0 olup, %52'si kızdı. Yüz yetmiş biyopsi endikasyonu içinde %51.8 ile nefrotik proteinüri önde iken, 201 ön tanımlar dağılımı incelendiğinde FSGS %25.9 ile ilk sırada yer almaktaydı. Histopatolojik tanımların dağılımında mezengioproliferatif glomerülonefrit, ışık mikroskopik olarak olağan rapor edilen Minimal Lezyon Hastalığı (MLH) ve mikroskopik tanımlama yapıp, tanı verilmeyen olgular ilk sıralarda yer almaktaydı. Klinikopatolojik uyum %86.3 olguda sağlanırken, tubulointerstitial nefrit ve kronik glomerülonefrit saptanan hastalarda bu uyum kaybolmaktaydı.

Sonuç: Çalışmamızda böbrek biyopsi endikasyonları literatürle uyumlu olup, nefrotik sendrom, proteinüri ve hematüri ön sıralarda yer almaktadır. Nefrotik sendrom grubunda bazı çalışmalarla uyumlu mezengioproliferatif glomerülonefrit ve MLH, hematüri grubunda ise genel olarak literatürle uyumlu HSV nefriti ve IgA nefropatisi en sık verilen tanımlar olarak yer almaktadır. Klinikopatolojik korelasyonu daha üst seviyelere çıkarmak için, rutin çalışmalara elektron mikroskopi ve genetik analizleri de eklemek yararlı olacaktır.

Anahtar kelimeler: Renal biyopsi, çocukluk çağı, histopatolojik değerlendirme

ABSTRACT

Introduction and Aim: The studies investigating epidemiologic, clinical and histopathological findings related to childhood renal disease are scarce in our country. This study aims to examine the clinical and histopathological profile of the renal biopsies evaluated at the Pathology Department of Behçet Uz Children's hospital (BUCH) and determine their correlation with clinical diagnosis.

Material and Methods: A Retrospective descriptive study. The documents of the 123 biopsies performed between 2009-2010 at İzmir Dr. Behçet Uz Children's Hospital and İzmir Tepecik Training and Research Hospital Child Health Department, and evaluated at the BUCH pathology department were assessed. All patients were analysed based on their age, sex, systemic disease, familial history of renal disease, indications of biopsy, clinical diagnosis, hematuria, proteinuria and some relevant laboratory findings. 110 biopsies, which were considered as adequate for pathological evaluation were subjected to immune fluorescent (IF), and light microscopic examination.

Results: The mean age was 9.4±4.0 years, and 52% of the patients were females. Among 170 biopsy indications the leading one was nephrotic proteinuria with a frequency of 51.8 percent. Among 201 clinical diagnoses, FSGS ranked first with 25.9%. Mezengioproliferative glomerulonephritis, minimal lesion disease which was reported as normal under light microscopic evaluation, and nondiagnosed specimens which were only reported with their microscopic features were the three leading conditions of the histopathological evaluations. Clinicopathological correlation was achieved among 86.3% of the patients while this correlation was lost for cases with tubulointerstitial nephritis and chronic glomerulonephritis.

Conclusion: In this study renal biopsy indications were consistent with the literature and nephrotic syndrome, proteinuria and hematuria were the leading indications. Among the nephrotic syndrome group mesengioproliferative glomerulonephritis and ML disease are predominant, while in the hematuria group the leading pathological diagnoses were HSV nephritis and IgA nephropathy which were in accordance with the literature. For achieving better clinicopathological correlation, electrone microscope evaluation, and genetic analysis are required.

Key words: Renal biopsy, childhood, histopathological evaluation

Alındığı tarih: 18.04.2011

Kabul tarihi: 29.05.2011

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Malik Ergin, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Patoloji Laboratuvarı, İzmir
mergin1969@yahoo.com

GİRİŞ

Çocukluk döneminde renal patolojiler önemli yer tutmakta olup; hastalığın tanısı ve tedavi yönetimi yanı sıra klinik izleminde, böbrek biyopsileri ile klinikopatolojik korelasyon oldukça değerlidir. Çocukluk dönemi renal hastalıkları ile ilgili birçok epidemiyolojik, klinik ve histopatolojik bilgileri içeren seriler mevcut olmakla birlikte ⁽¹⁻⁵⁾, ülkemizde bu konuya ilişkin araştırmalar oldukça az sayıda ve sınırlıdır ⁽⁶⁻⁸⁾. Bu çalışmamızda İzmir ilinde bir bölgenin hizmet ve araştırma hastanesi olarak, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde (BUÇH) çocukluk döneminde primer veya sekonder glomerüler patoloji için böbrek biyopsi endikasyonu almış hastaların; demografik özellikleri, histopatolojik tanı profili ve bunların klinik ön tanımlarla korelasyonu amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Retrospektif tanımlayıcı tipte olan bu çalışma, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk servislerinde, 2009-2010 yıllarında yapılan ve Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Patoloji Laboratuvarında değerlendirilen böbrek biyopsilerinin laboratuvarımızdaki klinik ve histopatolojik arşiv bulguları üzerinden gerçekleştirildi. Çalışmaya Behçet Uz Çocuk Hastanesi patoloji biriminde 2009-2010 yılları arasında böbrek biyopsisi yapılan tüm olgular dahil edildi (N=123). Nativ böbrek biyopsileri klinik istek formları ve patolojik değerlendirme notları bir arada arşivlenmektedir. Bu dokümantasyonda yer alan bilgiler göz önünde bulundurularak veri toplama formu oluşturuldu. Form klinik ve patolojik değerlendirme unsurlarını içermekte idi. Forma aktarılan bilgilerle, SPSS 11.5 programında veri analizi yapılmıştır. Biyopsiler pediatrik nefrologlar tarafından rutin anestezi ve radyoloji konsültasyonları eşliğinde gerçekleştirildi. Demografik ve klinik bulgular tüm hastalarda yaş, cinsiyet, sistemik hastalık varlığı, ailede böbrek has-

talığı öyküsü yanı sıra klinik semptom ve biyopsi endikasyonu, klinik ön tanı, hematüri ve proteinüri varlığı, laboratuvar değerleri açısından ele alındı.

Semptom ve sendromlar klinik olarak belirtilmiş olup, başlıcaları: Nefrotik sendrom (ödem, proteinüri ve hipoalbuminemi, izole hematüri, non nefrotik proteinüri (proteinüri düzeyi 40 mg/m²/saat altında), nefrotik proteinüri (proteinüri düzeyi 40 mg/m²/saat üzerinde), akut renal yetmezlik, kronik renal yetmezlik ve akut nefritik sendrom (hematüri, hipertansiyon ve azalmış renal fonksiyon bulguları) olarak sıralanmakta idi. Nefrotik sendrom olarak izlenen olgular (n=39) International Study of Kidney Disease Children (ISKDC) tarafından yapılan tanımlamalara uygun olarak; steroid bağımlı (steroid tedavisi sırasında veya steroid kesilmesini izleyen 14 gün içinde 2 ardışık relaps olması), steroid dirençli (4 haftalık tam doz steroid tedavisine yanıt alınamaması), sık relaps (başlangıç yanıtı sonrası 6 ay içinde 2 veya daha fazla relaps gözlenmesi veya herhangi bir 12 aylık dönemde 4 veya daha fazla relaps olması, ender relaps (başlangıç yanıtı sonrası 6 ay içinde 2 den az ve 12 aylık dönemde 3 den az relaps gözlenmesi) ve remisyon (ardışık 3 gün protein atılımının 4 mg/m²/saat in altında veya albustix ile negatif veya eser miktarda olması) 5 gruba ayrıldı.

Örnek yeterliliği değerlendirilirken biyopsi glomerül sayısı 10 ve üzeri olanlar yeterli, 6-10 arası olanlar sınır yeterli ve 6'nın altında glomerül sayısı yetersiz olarak kabul edildi. Her bir biyopsi immün-fluoresan (IF) ve ışık mikroskopik düzeyde incelemeye alındı. IF inceleme için taze ve tespit edilmemiş dokudan alınan örnek frozen section ile 5 mikron kalınlıkta kesildi. Geri kalan biyopsi örneği % 4 formalin ile fikse edilip rutin patoloji doku takip sisteminde geçtikten sonra parafin bloklardan elde edilen kesitlerin incelenmesi ile ışık mikroskopik çalışma yapıldı. Parafin kesitler ortalama 3-4 mikron kalınlıkta alınıp standart olarak Hematoksilin-Eosin (H&E), Periodik Asit Schiff (PAS), trikrom, methanamin silver ve kristal viyole boyaları ile boyandı. H&E boya en az 3 preparatta kullanıldı. Ayrıca her

bir biyopsiden 3 adet seri kesit içeren yedek preparatlar elde edildi. İF inceleme için alınan kesitler rutin olarak fibrinojen, Ig G, Ig A, Ig M, C3c ve C1q ile boyandı. Işık mikroskopik incelemelerde total glomerül sayısı, sklerotik glomerül varlığı, mezengial proliferasyon, endokapiller proliferasyon, bazal membran kalınlaşmaları, Bowman kapsülünde sineşi/adezyon varlığı, kresent varlığı, interstisyel fibrozis, tubuler atrofi, tubulointerstisyel yangı ve vasküler değişiklikler açısından değerlendirmeye alındı.

BULGULAR

Biyopsi uygulanan 123 hastanın yaş dağılımı 0-17 arasında olup, yaş ortalaması 9.4 ± 4.0 idi. Olguların %49.6'sı 6-11 yaş grubunda iken, %30.9'u 12-17 yaş ve %19.5'i 0-5 yaş grubunda yer almaktaydı. Biyopsi uygulanan çocukların %52'si kızdı. Olguların %40.7'si 2009, %59.3'ü 2010 yılına ait olup, %43.9'u Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, %56.1'i Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde gerçekleştirilen biopsilerden oluşmaktaydı. Olguların %16.7'sinde ailede bir böbrek hastalığı öyküsü bulunmakta idi. Bildirilen 21 aile anamnezinde taş (10 olgu) ve böbrek yetmezliği (5 olgu) öyküsü öne çıkmakta idi. Araştırma kapsamındaki 123 olgu için bildirilen 170 biyopsi endikasyonunun dağılımı Grafik 1'de özetlenmiştir.

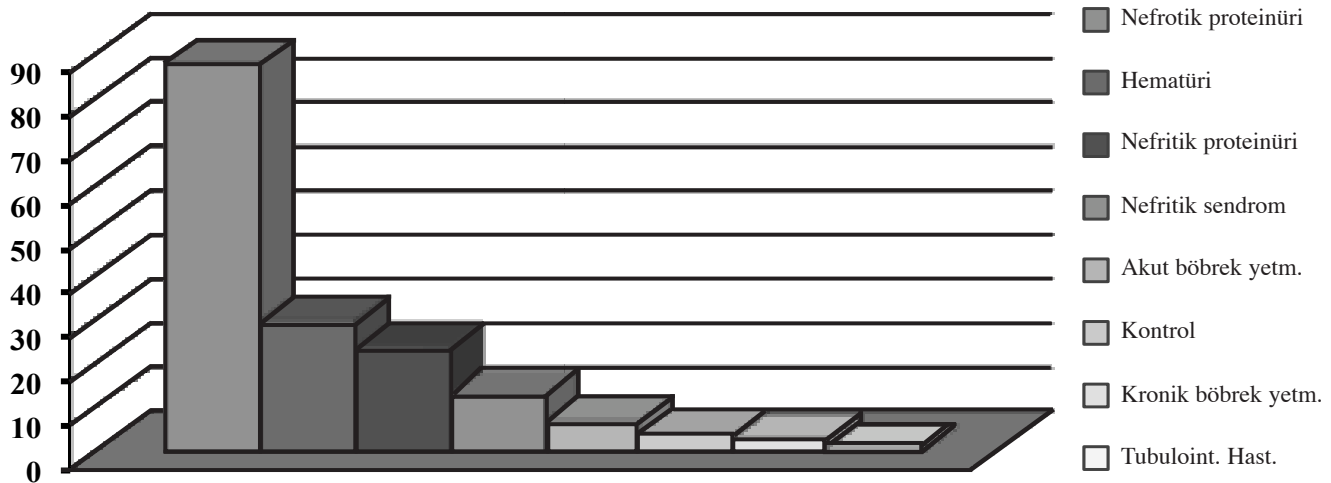
Araştırma kapsamındaki 123 olgu için bildirilen 201 ön tanının dağılımında %25.9 ile Fokal Segmental Glomerüloskleroz (FSGS), %20.9 ile Nefrotik Sendrom ve %13.9 ile Sekonder Glomerüler hastalıklar öne çıkmaktadır. Sekonder glomerüler hastalıkların dağılımında ise SLE (6 olgu), amiloidoz (6 olgu), HSV (12 olgu) ve diğer vaskülitler (PAN ve Wegener-4 olgu) bulunmaktadır. MPGN (%10), IG A nefropatisi (%9), RPGN (%4) kronik glomerülonefritler (%3,5)

Tablo 1. Histopatolojik tanıların dağılımı (N=110)*.

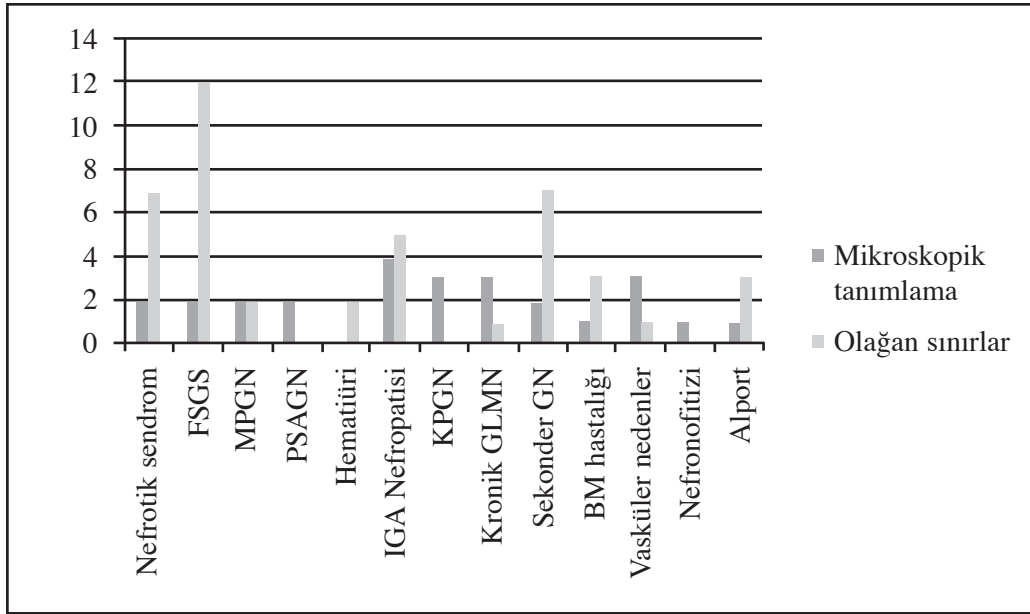
	N	%
Mezengioprolif GN	22	20,0
Olağan sınırlar	22	20,0
Tanım / Epikriz**	15	13,6
FSGS	9	8,2
MLH-FSGS şüpheli	8	7,3
HSV nefriti	8	7,3
Diffüz proliferatif GN	7	6,4
Ig A nefropatisi	5	4,6
SLE nefriti	4	3,6
MPGN	3	2,7
Kronik GN	3	2,7
Tubulointerstisyel nefrit	2	1,8
Membranöz GN	1	0,9
Kresentik GN	1	0,9
Toplam	110	100,0

*13 olgu yetersiz biyopsi nedeni ile histopatolojik tanı almamıştır.

** Olguların ışık mikroskopik düzeyde bulguları belirtilerek rapor edilmiş, ancak histopatolojik tanı verilmemiştir.



Grafik 1. Biyopsi endikasyonlarının olgu sayı dağılımı (N=170).



Grafik 2. Mikroskopik tanımlama alan veya olağan sınırlarda değerlendirilen olguların ön tanılarının dağılımı.

bu grubu izlemektedir. PSAGN, ince bazal membran hastalığı ve Alport sendromu ise %3'er sıklıkla sıralanmaktadır. Konjenital NS, Tubulointerstisyel nefrit ve MGN ön tanıları az sayıda olguda bildirilmiştir (8 olgu).

Patolojik incelemede örneklerin yeterli olduğu olgular %79'dur. Sınırdaki yeterlilik %10,5 olup, analizlerde yeterli örnek grubuna dahil edilmiştir. Yetersiz örnek olarak değerlendirilen 13 (%10,5) olgu bulunmaktadır. İncelenen örneklerde glomerül sayısı ortalama 28.1 ± 22.1 olarak (minimum 6, maksimum 130) saptanmıştır. Yeterli biyopsi kriterleri taşıyan 110 olguda histopatolojik analizler yapılmıştır. Işık mikroskopik değerlendirme sonrasındaki histopatolojik tanıların dağılımı Tablo 1'de özetlenmiştir.

Mikroskopik tanımlama yapılan veya olağan sınırlarda değerlendirilen olguların ön tanılarının dağılımı Grafik 2'de özetlenmiştir. Olgular birden fazla öntanı alabilmiştir.

Işık mikroskopik olarak histopatolojik değerlendirmede "olağan" saptanan 22 olgu ve mikroskopik düzeyde tanımlama yapılan, ancak patolojik tanı konmayan 15 olgu (toplam 37 olgu) dışlandığında klinik ön tanı ve histopatolojik tanı arasındaki uyumun değerlendirilmesi kalan 73 olgu üzerinden yapılmış

ve bu durumda %86.3 oranında klinik ön tanı ve histopatolojik tanı arasında uyum saptanmıştır. Ancak, tubulointerstisyel nefrit ve kronik glomerülonefrit tanısı alan 5 olgunun hiçbirinde klinikopatolojik uyum saptanmamıştır. Olguların klinik ön tanı ve histopatolojik tanı arasındaki uyum açısından değerlendirilmesi Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Olguların klinik ön tanı ve histopatolojik tanı arasındaki uyum açısından değerlendirilmesi.*

	Uyumlu	Uyumsuz	Toplam
Mezengioproliferatif glomerülonefrit	20	2	22
FSGS	9	0	9
Minimal lezyon-FSGS şüpheli	8	0	8
HSV nefriti	8	0	8
Ig A Nefropatisi	5	0	5
Diffüz Proliferatif GN	4	3	7
SLE nefriti	4	0	4
MPGN	3	0	3
Membranöz GN	1	0	1
Kresantik GN	1	0	1
Tubulointerstisyel Nefrit	0	2	2
Kronik GN	0	3	3
Toplam	63	10	73

*Mikroskopik tanımlama ve olağan sınırlarda değerlendirilen olgular dışlanmıştır.

Tablo 3. Klinik izlemdeki Nefrotik sendrom olgularının biyopsi endikasyonları ve patolojik tanılarının karşılaştırılması (N=39).

	Steroid dirençli	Steroid bağımlı	Sık relaps	Nadir relaps	Remisyon	Toplam
FSGS	4	0	1	2	1	8
MLH-FSGS şüpheli	2	3	0	2	0	7
Mikroskopik tanım	0	0	1	0	0	1
Yetersiz biopsi	2	1	1	0	0	4
Mezengioprolif.GN	4	3	2	2	2	13
Olağan sınırlar	2	2	1	1	0	6
Toplam	14	9	6	7	3	39

Uyumsuz bulunan iki Mezengioproliferatif Glomerülonefrit olgusuna ait öntanılar; sekonder glomerülonefrit (SLE, amiloid, hsv vs), IgA nefropatisi dir. Üç Diffüz Proliferatif GN olgusu, IgA Nefropatisi, HSV nefriti, RPGN ve ilaç yan etkisi ön tanıları ile gelmiştir. İki tubulointersitisyel nefrit tanısı alan olguda öntanılar sekonder GN (SLE, amiloidoz, HSV nefriti vs), lupus nefriti, ve IgA Nefropatisidir. Üç Kronik GN tanısında ise RPGN, Nefrotik Sendrom ve konjenital NS öntanıları yer almaktadır.

Nefrotik sendromlu grupta; klinik olarak remisyonunda, steroid dirençli, steroid bağımlı, nadir relaps ve sık relaps olarak 5 kategoride belirtilen ve bu nedenlerle biyopsi yapılan olguların endikasyonları ve patolojik tanılarının karşılaştırılması Tablo 3'te verilmiştir.

Hematüri endikasyonu ile biyopsi alınan olguların (N=30) patolojik tanılarının dağılımına bakıldığında IgA Nefropatisi 5 olgu (%16,7) ve HSV nefriti 5 olgu (%16,7) saptanmıştır. Ayrıca olguların 5 (%16,7)'i mikroskopik tanımlama düzeyinde bırakılmış, %20'si olağan sınırlar içinde bulunmuştur. İki olguda (%6,6) mezengioproliferatif GN ve 3 olguda (%10) diffüz proliferatif glomerülonefrit saptanmıştır. Birer olgu tubulointersitisyel nefrit, SLE ve MPGN tanıları almıştır. Bir olgu ise histopatolojik tanı için yetersiz bulunmuştur.

Biyopsi endikasyonu hematüri olan olgulardan 14 (%54)'ü izole hematüridir. Kalan olgulardan 6 (%23)'sı döküntülü lezyonları olan veya HSV tanısı almış olan olgulardır. Altı (%23) olgu ise proteinürinin eşlik ettiği hematüri olgusudur.

TARTIŞMA

Bu çalışmada 2009 ve 2010 yıllarını kapsayan 2 yıllık süreçte, İzmir ilinde iki ana merkezde böbrek biyopsisi yapılan ve BUÇH patoloji laboratuvarında değerlendirilmiş 123 olgunun klinik ve histopatolojik profili çıkarılmış ve klinik ön tanı ile histopatolojik tanı arasında yüksek düzeyde (%86,3) uyum saptanmıştır.

Hastaların ortalama yaşı 9.4 olup, literatürle uyumlu ve cinsiyet dağılımında kız/erkek oranı: 1,08 olup, diğer serilerde erkek çocuklar biraz daha baskındır ⁽¹⁻⁴⁾. Bazı ülke temsiliyeti olan serilerde, ortalama 10 yıllık retrospektif çalışmalarda hasta sayısı sırası ile 65 ve 177'dir ^(1,2). Çalışmamız 2 yıllık daha sınırlı bir süreyi kapsamaya karşın, 123 olgu ile önemli bir sayıya ulaşmaktadır. BUÇH'nin İzmir ilinde üniversite hastaneleri dışında pediatrik böbrek biyopsilerinin değerlendirildiği tek merkez olması nedeni ile önemli bir temsiliyet gücü de bulunmaktadır.

Böbrek biyopsilerinde semptomatik veya asemptomatik proteinüri, nefrotik sendrom ve hematüri en önde gelen klinik bulgular olarak görünmektedir ^(1,4,5,6). Biz de çalışmamızda bu üç biyopsi endikasyonunun toplamda %80 gibi önemli bir orana ulaştığını saptadık. Bazı çalışmalarda nefrotik sendrom grubu içinde en sıklıkla alınan tanılar sırası ile minimal lezyon hastalığı ve FSGS olarak belirtilmektedir ^(3,4,10,11). Öte yandan diğer serilerde ise öncelikle mezengioproliferatif GN ve ardından değişen oranlarda FSGS ve MLH olarak görülmektedir ^(1,2,6,8).

Çalışmamızda nefrotik sendrom ve proteinüri grubu içinde en sık histopatolojik tanı %20 ile mezengioproliferatif GN iken, yine %20'lik oranla ışık mikroskopik düzeyde olağan izlenen böbrek biyopsi dokuları ve %13.6 ile tanı konmayan, ancak mikroskopik tanımlama yapılan ve yorumlanan bir grup vardır. Dolayısı ile bulgularımız, söz edilen ikinci grupla daha çok örtüşmektedir ^(1,2,8). Çalışma panelimizde elektron mikroskopi yer almadığından, ışık mikroskopik olarak olağan kabul edilen olguların büyük bir kısmının ve mikroskopik tanımlama yapılan olguların bir kısmının MLH olması kuvvetli bir olasılıktır. FSGS %8.2 oranında saptanmıştır. MLH-FSGS arasında ayırım yapılamayan veya erken dönem FSGS bulguları taşıyıp geçiş dönemi özellikleri gösteren olgu oranı ise %7.3'ü bulmaktadır. Bu tip geçiş olguları da dikkate alındığında FSGS ve erken dönem FSGS değişiklikleri %15'lere ulaşmaktadır. Elektron mikroskopi ve genetik çalışmaların bu ayırımın yapılmasında önemli rolü olabileceği bildirilmektedir ^(1,3,4,10). Nefrotik sendrom ve proteinüri geniş bir biyopsi endikasyon grubu olmakla birlikte, çalışmamızda nefrotik sendrom izleminde olan, steroid tedavisine yanıtı ve relaps durumu kategorize edilen 39 olgu arasında FSGS tanısı alan 8 hastadan 4'ü steroid dirençli, 3'ü relapslı ve 1'i remisyonda NS olgularıdır. Yedi olgu ise FSGS-MLH arasında ışık mikroskopik düzeyde ayırım yapılamayan geçiş olguları olarak belirtilmiştir. Otuz dokuz olgudan 13'ünde mezengioproliferatif GN saptanmış olup, yaklaşık olarak FSGS ve MLH-FSGS şüpheli olgularla aynı düzeylerde. Otuz dokuz olgudan olağan sınırlar içinde bulunan 12 olgu içinde 6'sı kısmen veya tam remisyonda olup, biyopsi yapılan hastalardır. Bazı çalışmalarda pediatrik hastalarda nefrotik sendromun en sık nedeni olarak bilinen MLH'nın yerine FSGS'un geçtiği bildirilmektedir ^(5,7,11). Ancak, çalışmamızda nefrotik sendrom biyopsilerinde, ışık mikroskopik düzeyde olağan olarak tanımlanan MLH ve mezengioproliferatif GN, FSGS'dan daha sıklıkla karşımıza çıkmıştır. Bu bulgular da yayınlanan bazı çalışmalarla paralellik göstermektedir ^(1,2,6,8).

İkinci büyük endikasyon grubu ise hematüridir. Olgularımızda bu klinik bulgunun histopatolojik karşılığı olarak her ikisi de immünfluoresan Ig A pozitifliği ile desteklenen HSV nefriti (5 olgu) ve Ig A nefropatisidir (5 olgu). HSV nefriti tanısı alan 8 olgu içinden diğer 3 olguda ise proteinüri ve nefritik sendrom bulguları nedeni ile biyopsi planlanmıştır. Diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar yer almakla birlikte, Alport sendromu ve ince bazal membran hastalığı tanıları da belirtilmektedir ^(1,2,5). Çalışmamızda klinik ön tanımlar içinde Alport sendromu (6 olgu) ve bazal membran hastalığı (6 olgu) olmasına rağmen, elektron mikroskopi çalışma olanağımız olmadığı için bu olgular mikroskopik tanımlama düzeyinde bırakılmıştır.

Klinik ön tanı ile histopatolojik tanı arasındaki uyumluluk %86,3 gibi önemli oranlara ulaşmasına karşın, kronik glomerülonefrit tanısı almış üç olgu ve tubulointerstisyel nefrit tanısı almış iki olguda uyumsuzluk gözlenmiştir. Bu durum kronik hastalıkların bazen akut bulgularla klinisyenin karşısına çıktığını ve biyopsi endikasyonu aldığını gösteriyor olabilir.

SONUÇ

Çalışmamızda pediatrik yaş grubunda yapılan böbrek biyopsi endikasyonları literatürle uyumludur. En büyük grup olan nefrotik sendromun, histopatolojik karşılıkları sırası ile; mezengioproliferatif GN, MLH ve FSGS olarak bulunmuştur. Bu durum literatürdeki FSGS'un ön planda izlendiği bazı çalışmalardan farklılık göstermekte olup, bazı ülkelerden yayınlanan serilerle uyumludur. Diğer büyük grup olan hematüri olgularında ise, klinik ön tanı ve histopatolojik tanı arasında klinikopatolojik uyum yüksek düzeyde bulunmuştur. Bu olgularda literatürdeki gibi en sıklıkla yer alan etiyolojiler HSV nefriti ve Ig A nefropatisidir. Genel klinikopatolojik uyum %86.3 düzeyinde bulunmuştur. Böbrek biyopsilerinde bu oranın daha yüksek düzeylere taşınması ve histopatolojik tanının klinik tanı ve tedaviye daha fazla katkı sağlaması için, standart histopatolojik patolojik ince-

lemenin elektron mikroskopik ve genetik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bazina M, Glavina-Durdov M, Skukanec-Spoljar M, Bazina A, Vukojevic K. Epidemiology of renal disease in children in the region of southern Croatia: a 10 year review of review of regional renal biopsy databases. *Med Sci Monit* 2007;13(4):172-6.
2. Sylva Skálová, Miroslav Podhola, Pavel Rejtar. Paediatric renal biopsies in east bohemia. Single centre Experience in the years 1997-2008. *Acta Medica* 2009;52(4):141-7.
3. Mubarek M, Lanewal A, Kazi JI, Akhter F. Histopathological spectrum of childhood nephrotic syndrome in Pakistan.
4. Moorani KN, Sherali AR. Histopathological pattern in childhood glomerulonephritis. *J Pak Med Assoc* 2010;60(12):1006-9. PMID:21381552
5. Batinic D, Scukanec-Spoljar M, Milosevic D, Subat-Dezulovic M, Saraga M, Delmis J. Clinical ve histopathological characteristics of biopsy-proven renal diseases in Croatia. *Acta Med Croatica* 2007;61(4):361-4. PMID:18044469
6. Demircin G, Delibaş A, Bek K, Erdoğan O, Bülbül M, Baysun S. A one-center experience with pediatric percutaneous renal biopsy and histopathology in Ankara, Turkey. *Int Urol Nephrol* 2009;41(4):933-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-008-9433-9> PMID:18696251
7. Özkaya N, Çakar N, Ekim M, Kara N, Akkök N, Yalçinkaya F. Primary nephrotic syndrome during childhood in Turkey. *Pediatr Int* 2004;46(4):436-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1442-200x.2004.01920.x> PMID:15310309
8. Bircan Z, Yavuz Yılmaz A, Katar S, Vitrinel A, Yıldırım M. Childhood idiopathic nephrotic syndrome in Turkey. *Pediatr Int* 2002;44(6):608-11. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1442-200X.2002.01628.x> PMID:12421256
9. Mir S, Yavaşcan Ö, Mutlubaş F, Yeniay B, Sönmez F. Clinical outcome in children with Henoch-Schönlein nephritis. *Pediatr Nephrol* 2007;22(1):64-70. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-006-0278-0> PMID:17024391
10. Pattern of pediatric renal disease observed in native renal biopsies in Pakistan. *J Nephrol* 2009;22(6):739-46. PMID:19967653
11. Gargah T, Labessi A, Goucha-Louzir R, Ben Moussa F, Lakhoua MR. Histopathological spectrum of childhood idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in Tunisia. *Tunis Med* 2011;89(3):258-61. PMID:21387228

Akut bronşiyolit tedavisinde nebülize salbutamol, nebülize steroid ve sistemik steroidin karşılaştırılması

Comparison of nebulized salbutamol, nebulized steroid and systemic steroid in acute bronchiolitis treatment

Banu Gülcan ONUR, Füsün ATLIHAN, Demet CAN, Suna ASILSOY, Nesrin GÜLEZ, Hasan AĞIN

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

ÖZET

Amaç: Akut bronşiyolit tedavisinde nebülize beta agonist, nebülize steroid ve sistemik steroid tedavisi kullanılmakla birlikte etkinliği konusunda görüş birliği yoktur. Bu çalışmada akut bronşiyolit tedavisinde tartışmalı olan bu ajanların klinik etkinliğinin karşılaştırılması planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Mayıs 2004-Ocak 2005 tarihleri arasında acil gözlem ünitesine akut bronşiyolit tanısı ile yatırılan 2 ay-2 yaş arası 360 çocuk alınmıştır. Hastalar randomize olarak 3 tedavi grubuna ayrılmış; Grup A'ya ardışık 3 doz nebülize beta agonist, Grup B'ye ardışık olarak nebülize beta agonist+nebülize steroid, Grup C'ye ardışık olarak nebülize beta agonist+sistemik steroid uygulanmıştır. Hastaların nabız, solunum sayısı, oksijen saturasyonu ve solunum skoru değerleri ilk başvuruda, 1-2-3. dozlardan sonra ve tedavi bitiminden 2 saat sonra değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 6.4 ± 3.4 ay olup, erkek/kız oranı 6,7 olarak belirlenmiştir. Tedavi grupları kendi içinde ve dozlar arası değerlendirildiğinde; nabız, solunum sayısı, oksijen saturasyonu ve solunum skoru parametrelerinde tüm gruplar için düzelme olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$). Yalnızca nebülize beta agonist verilmesine kıyasla nebülize beta agoniste nebülize steroid veya sistemik steroid eklenmesinin nabız ve solunum skorunda daha iyi düzelme sağladığı saptanmıştır ($p < 0.05$). Ancak, eklenen steroidin nebülize ya da sistemik olması fark yaratmamıştır ($p > 0.05$). Hospitalizasyon oranları steroid eklenen gruplarda %18 ve %17 iken, yalnızca nebülize beta agonist uygulanan grupta daha yüksek (%36) bulunmuştur ($p < 0.05$).

Sonuç: Akut bronşiyolit tedavisinde hem bronkodilatörler hem de steroidler etkili bulunmuştur. Bronkodilatörlere inhale ya da sistemik steroid eklenmesi ile etkinlik artmakta ve hospitalizasyon oranı azalmaktadır. Ancak, bu ajanların akut bronşiyolit tedavisindeki yerini belirlemek için kontrol grubu ile karşılaştıran çalışmalara gerek vardır.

Anahtar kelimeler: Akut bronşiyolit, tedavi, steroid, salbutamol

ABSTRACT

Objective: Nebulized beta agonist, nebulized steroid and systemic steroids are being used in acute bronchiolitis treatment, but there is no consensus on the efficacy of this regimen. In this study, comparison of clinical efficacies of these agents with uncertain outcomes was planned.

Material and Methods: The study was done with 360 children aged 2 months to 2 years who were admitted to the Emergency Department with the diagnosis of acute bronchiolitis. Patients were randomly assigned to 3 treatment groups; Group A was given 3 consecutive doses of nebulized beta agonist, Group B nebulized beta agonist + a nebulized steroid and Group C nebulized beta agonist + a systemic steroid. Pulse rate, respiratory rate, oxygen saturation and respiratory score were recorded at the admission, after 1st, 2nd and 3rd doses and 2 hours following the termination of the treatment.

Results: Mean age of the patients was 6.4 ± 3.4 years, and girls/boys ratio was 6.7. In intergroup comparisons, a nebulized beta agonist plus a nebulized steroid or a systemic steroid had yielded better results than a nebulized beta agonist alone with respect to pulse rate and respiratory score in all comparator groups ($p < 0.05$). However nebulized steroid or systemic steroid as an adjunct therapy caused no intergroup differences ($p > 0.05$). Need for hospitalization in steroid groups were 18% and 17% which was significantly higher in nebulized beta agonist only group (36%) ($p < 0.05$).

Conclusion: Both bronchodilators and steroids were found to be effective in the treatment of acute bronchiolitis. Addition of inhaled or systemic steroids to the existing therapy increased efficacy of treatment and decreased the need for hospitalization. In order to define the role of these medications in the treatment of acute bronchiolitis, studies performed with comparator control groups are needed.

Key words: Acute bronchiolitis, treatment, salbutamol, steroid

Alındığı tarih: 13.07.2011

Kabul tarihi: 25.07.2011

Yazışma adresi: Doç. Dr. Demet Can, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir
ddcan15@hotmail.com

GİRİŞ

Sütçocukluğu döneminde en sık görülen ve hospitalizasyon gerektiren alt solunum yolu enfeksiyonu akut bronşiyolittir. Akut bronşiyolitte olası komplikasyonların önlenmesi için dikkatli izlem ve destek tedavi önerilmektedir. Akut bronşiyolit sırasında gelişen bronkokonstrüksiyon için lokal ya da sistemik beta agonistler ve steroidler kullanılmakla birlikte bu medikal ajanların tedavideki yeri tartışmalıdır ⁽¹⁻³⁾. Bugüne kadar pek çok ilaç çalışması yapılmış ve bu ilaçları etkinlikleri, biyoyararlanımları ve yan etkileri açısından çok çeşitli sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmaların değerlendirildiği meta analizlerde akut bronşiyolitte hiçbir medikal ajanın etkili olmadığı yalnızca destek tedavi verilmesinin yeterli olabileceği bildirilmektedir ⁽⁴⁻⁶⁾.

Çalışmamızda akut bronşiyolit tedavisinde tartışmalı olan nebulize beta agonistlerin, nebulize ya da sistemik steroidlerin etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmış, nebulize beta agoniste sistemik veya nebulize steroid eklenmesinin klinik etkinlik açısından yarattığı farklılık araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hasta seçimi

Randomize, kesitsel, açık çalışmaya 31.05.2004 -01.01.2005 tarihleri arasında acil gözlem ünitesine akut bronşiyolit tanısı ile yatırılan 360 çocuk alınmıştır. Çalışma için ilgili kurullardan izin ve ailelerden onam formu alınmıştır. Çalışmaya alınma kriterleri;

hastanın 2 ay-2 yaş arasında olması, viral üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları (ateş, burun akıntısı, koriza, öksürük, farinkste hiperemi) ile birlikte ilk hışıltı atağı olması diye belirlenmiştir. Çalışmaya öyküde prematürite, yenidoğan döneminde solunum sıkıntısı nedeniyle sağlık merkezine başvuru, yineleyen hışıltı, kronik kalp ve solunum yolu hastalığı olan, muayene sırasında nörolojik ya da yapısal malformasyon saptanan çocuklar alınmamıştır. İlk başvuru bulguları ile akut bronşiyolit için hastaneye yatış kriterlerine sahip hastalar acil servise yatırılmış, çalışmaya dahil edilmemiştir ⁽⁷⁾. Çalışmaya alınma kriterlerine uyan hastaların nabız, solunum sayısı, oksijen satürasyonu ve solunum skoru belirlenmiştir. Solunum güçlüğünü objektif olarak değerlendirmek için Solunum Güçlüğü Değerlendirme Skoru (Respiratory Distress Assessment Instrument-RDAI) kullanılmıştır (Tablo 1) ⁽⁸⁾. RDAI skoru 7-14 arasında, orta derecede solunum sıkıntısı olan olgular çalışmaya alınmıştır.

Tedavi protokolü

Çalışma kriterlerine uyan 360 hasta, randomize olarak her grupta 120 hasta olacak şekilde 3 gruba ayrılmıştır:

1. Grup A'ya 20 dk. ara ile ardışık 3 doz nebulize salbutamol (Ventolin nebules®, 0,15 mg/kg/doz, max 2,5 mg),
2. Grup B'ye 20 dk. ara ile ardışık 3 doz nebulize salbutamol, 2. doz nebulize salbutamol ile birlikte nebulize flutikazon propiyonat (Flixotide 0,5 nebules®; 0,5 mg/doz),

Tablo 1. Solunum güçlüğünü değerlendirme skoru (RDAI).

		0	1	2	3	4
Hışıltı	Ekspiryumda	Yok	Sonunda	½'sinde	¾'ünde	Tamamı
	İnspiryumda	Yok	Kısmi	Tamamı		
	Lokalizasyonu	Yok	Yer Yer	Tümü		
Retraksiyonlar	Supraklavikuler	Yok	Hafif	Orta	Ciddi	
	İnterkostal	Yok	Hafif	Orta	Ciddi	
	Subkostal	Yok	Hafif	Orta	Ciddi	

3. Grup C'ye 20 dk. ara ile ardışık olarak nebülize salbutamol ile 2. doz nebülize salbutamol birlikte sistemik prednizolon (Prednol-l 20 mg®, 1 mg/kg/doz, IM) uygulanmıştır.

Her hastanın kalp tepe atımı, solunum sayısı, oksijen satürasyonu ve RDAI skoru değerleri ilk başvuru, 1-2-3. dozlardan sonraki 20. dk.'da, ve 3. dozdan 2 saat sonra değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucu kaydedilen bu parametreler ışığında tedavi grupları karşılaştırılmıştır. Son değerlendirmede RDAI skoru 7'nin altında olan hastalar taburcu edilmiş, RDAI skoru 7 ve üstünde devam eden hastalar ise acil servise yatırılmıştır.

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS programı kullanılarak ki-kare testi, tek yönlü varyans analizi, Tuckey-HSD ileri analiz testi, Student T testi uygulanmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 360 hastanın yaş ortalaması 6,4±3,4 ay olup, erkek/kız oranı 1,7 olarak saptanmıştır. Tedavi gruplarına göre hastaların genel özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Olguların başvuru zamanının en çok ocak ayı (%36,7) olmak üzere kış aylarında, en az başvurunun ise Ağustos ayı (%3) olmak üzere yaz aylarında olduğu saptanmıştır.

Başvuru yakınmaları değerlendirildiğinde hastaların başvurudan önce %58,6'sında ateş, %88,3'ünde burun akıntısı, %68'inde öksürük ve %97,7'sinde nefes almada zorluk veya hışıltı tarif edildiği belirlenmiştir. Olguların cinsiyetleri, başvurularındaki ateş, burun akıntısı, hışıltı, dispne ve öksürük gibi yakınmaları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Tedavi gruplarının çalışmanın başlangıcında değerlendirilen kalp tepe atım sayısı, solunum sayısı, oksijen satürasyonu ve RDAI skoru ortalamaları Tablo 3'te gösterilmiş, gruplar arasında bu parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 2. Tedavi gruplarına göre hastaların genel özellikleri.

	Kız	Erkek	Yaş (Ort±SD)
Grup A	44 (%36,7)	76 (%63,3)	6,42±3,32
Grup B	45 (%37,5)	75 (%62,5)	6,26±3,21
Grup C	41 (%34,2)	79 (%65,8)	6,63±3,67
Toplam	130 (%36,1)	230 (%63,9)	6,43±3,40

Tablo 3. Çalışmanın başlangıcındaki değerlendirme parametrelerinin gruplara göre dağılımı.

	Grup A	Grup B	Grup C	Toplam
Kalp tepe atımı (/dk.)	144,7±16,6	144,8±17,9	145,2±17,2	144,9±17,2
Solunum sayısı (/dk.)	44,6±10,8	44,5±9,9	45,5±10,7	44,8±10,6
SaO ₂	93,1±3,3	93,3±2,7	93,1±2,9	93,1±2,9
RDAI	10,3±2,0	10,5±2,5	9,9±2,4	10,2±2,3

Tablo 4. Tedavi basamaklarında saptanan RDAI ortalamalarının gruplara göre dağılımı.

	İlk geliş	1. doz sonrası	2. doz sonrası	3. doz sonrası	3. dozdan 2 saat sonra
Grup A	10,3±2,0	7,5±2,6	6,1±2,7	5,5±3,0	4,8±3,4
Grup B	10,5±2,5	7,2±2,2	4,7±2,5	3,3±2,5	2,8±2,8
Grup C	9,9±2,4	7,0±2,2	5,1±2,5	3,7±2,7	3,2±3,0
Toplam	10,2±2,3	7,2±2,3	5,3±2,6	4,1±2,8	3,6±3,1

Tablo 5. Tedavi basamaklarında saptanan solunum sayısının gruplara göre dağılımı.

	İlk geliş	1. doz sonrası	2. doz sonrası	3. doz sonrası	3. dozdan 2 saat sonra
Grup A	44,6±10,8	42,2±10,7	38,7±10,6	36,2±9,5	33,2±10,0
Grup B	44,5±9,9	40,5±8,8	36,4±8,3	33,9±8,3	29,5±8,2
Grup C	45,5±10,8	40,8±8,5	35,8±8,3	33,4±7,9	28,2±8,3
Toplam	44,8±10,6	41,2±9,4	37,0±9,2	34,5±8,7	30,3±8,9

Genel olarak tüm tedavi gruplarında gruplar kendi içinde ve dozlar arası değerlendirildiğinde; kalp tepe atımı, solunum sayısı, oksijen satürasyonu ve RDAI skoru parametrelerinde tedavi verilmesi sonucu düzelme olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

İlk doz salbutamol sonrası tüm gruplarda kalp

tepe atımı, solunum sayısı, RDAI skorunda anlamlı düşme, oksijen satürasyonunda ise anlamlı yükselme gözlenmiştir. Tedavi grupları arasında klinik izlem parametreleri yönünden farklılık 2. dozdan sonra ortaya çıkmıştır. Grup B’de kalp tepe atımı ($p=0,004$) ve RDAI skorunda ($p=0,044$) Grup A’ya kıyasla anlamlı olarak düşme, Grup C’de ise solunum sayısında Grup A’ya göre anlamlı olarak düşme saptanmıştır ($p=0,036$). Oksijen satürasyonu açısından tüm çalışma boyunca Grup A’da Grup B’ye göre ($p=0,003$) ve Grup C’ye göre ($p=0,025$) anlamlı sayıda daha az düzelme olduğu gözlenmiştir ($p>0,05$). Grup A’da Grup B’ye göre ($p=0,006$) ve Grup C’ye göre ($p=0,036$) anlamlı sayıda daha fazla taşikardi gelişmiş ve taşikardide Grup B’ye göre ($p=0,043$) ve Grup C’ye göre ($p=0,016$) daha az düzelme gözlenmiştir. Nebülize ya da parenteral steroid eklenen Grup B ve Grup C arasında hiçbir izlem parametresinde anlamlı farklılık oluşmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Tedavi basamaklarında saptanan RDAI ortalamalarının gruplara göre dağılımı Tablo 4’te, solunum sayısı ortalamalarının gruplara göre dağılımı Tablo 5’te gösterilmiştir.

Hastaların %23,9’u tedaviye yanıtızsız kalmış ve hospitalize edilmiştir. Hospitalizasyon oranlarına bakıldığında steroid eklenen Grup B ve Grup C’de (%18-%17) yalnızca salbutamol uygulanan Grup A’ya (%36) göre yatış oranlarının daha az olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$). Ancak, Grup B ve Grup C’de yatış oranları açısından anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$).

TARTIŞMA

Akut bronşiyolitte hipoksiyi hava yolu obstrüksiyonu ve ventilasyon-perfüzyon dengesizliği meydana getirir. Tedavinin ana amacı dikkatli monitorizasyon, hava yolu açıklığının devamı ve yeterli sıvı desteği ile hastayı hipoksi ve solunum yetmezliğinden korumaktır. Bu nedenle pulse oksimetre ile non invaziv bir şekilde oksijen satürasyonu takibi yapılarak hipoksi değerlendirilir. Ancak, yalnızca pulse oksi-

metre ile izlem yeterli değildir, küçük hava yollarının direnci de değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme için solunum sayısı ve solunum skoru kullanılır ^(9,10). Çalışmamızda hastalığın gidişini belirlemek ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için oksijen satürasyonu yanı sıra solunum sayısı ve solunum skoru (RDAI) kullanılmıştır.

Çalışmaya alınan olguların cinsiyetleri, başvurularında saptanan ateş, burun akıntısı, hışıltı, dispne ve öksürük gibi yakınmaları açısından tedavi grupları arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmamıştır. Aynı şekilde gruplar arasında çalışmanın başlangıcında değerlendirilen kalp tepe atım sayısı, solunum sayısı, oksijen satürasyonu ve RDAI skoru gibi parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durum çalışma gruplarının istatistiksel olarak karşılaştırılabilir gruplar olduğunu göstermiştir.

Akut bronşiyolit tedavisinde nebulize tedavi ile birlikte oksijen tedavisi verilmesinin önemi yapılan çalışmalarda vurgulanmıştır ⁽¹¹⁾. Bizim çalışmamızda da tedavi ve izlem sırasında oda havasındaki oksijen satürasyon değerleri %94’ün altında olduğunda maske ile oksijen tedavisi uygulanmıştır.

Akut bronşiyolitteki obstrüksiyonun asıl nedeninin inflamasyon, mukozal ödem ve mukus plakları nedeniyle daralan küçük hava yolları olması nedeniyle bronkodilatörlerin etkisiz olacağı düşünülür ⁽¹²⁾. Ancak, çalışmamızda ilk doz beta agonisti alan 3 tedavi grubunda da 20. dk.’da solunum sayısı, solunum skoru ve oksijen satürasyonunda kısmi düzelme görülmüş, yalnızca beta agonist alan grupta tedavi tamamlandığında başlangıç parametrelerine göre belirgin düzelme kaydedilmiştir. Yine de akut bronşiyolit tedavisinde beta agonistlerin tek başına etkinliğini göstermek için plasebo ile karşılaştırmalı çalışmalara gerek vardır. Çalışmamızda etik nedenlerle plasebo kullanılmamıştır.

Akut bronşiyolit tedavisinde tartışmalı olsa da sistemik ve inhale steroidler kullanılmaktadır ^(7,12). Çalışmamızda beta agoniste ek olarak sistemik ya da inhale steroid kullanılmasının kalp tepe atımı ve

solunum sayısında düşme, oksijen saturasyonunda ise yükselmeye neden olduğu gözlenmiştir. Tek başına beta agonist kullanılmasına göre anlamlı olan bu sonuçlar kullanılan steroidin sistemik ya da nebülize olmasından etkilenmemiştir. Yine steroid kullanılan olgularda hastaneye yatış oranının yalnızca beta agonist kullanılan olgulara göre daha az olduğu saptanmıştır. Hastaneye yatış riskinin azalması elbette akut bronşiyolit prognozu üzerinde olumlu etki yapacaktır. Steroid uygulanan gruplar arasında hospitalizasyon oranları açısından fark saptanmaması nedeniyle sistemik ya da nebülize steroid uygulamasının birbirine üstün olmadığı belirlenmiştir. Ancak, beta agonistlerde olduğu gibi hem steroidlerin etkisi hem de farklı steroid tiplerinin etkinliğini araştırmak için plasebo ile karşılaştırmalı çalışmalara gerek vardır.

Sonuç olarak, beta agonist ve steroidlerin akut bronşiyolitteki etkinlikleri halen tartışılmakla beraber çalışmamızda hem beta agonistler hem de steroidlerle tedaviye yanıt alınmıştır. Salbutamolün sağladığı olduğu bronkodilasyonun steroid eklenmesi ile daha da belirginleştiği böylece hem klinik düzelme sağlandığı hem de hospitalizasyon riskinin azaldığı saptanmıştır. Bronkodilatör tedaviye sistemik ya da nebülize steroid eklenmesinin getirdiği olumlu etkilerin birbirine üstün olmadığı düşünülürse sistemik steroid maliyet etkin olması nedeniyle seçilebilir.

KAYNAKLAR

1. Phelan PD, Olinsky A, Robertson CF, eds. Respiratory illness in children, 4th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1994: 71-72.
2. Wainwright C. Acute viral bronchiolitis in children- a very common condition with few therapeutic options. *Paediatr Respir Rev* 2010;11:39-45.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2009.10.001>
PMid:20113991
3. Wohl MEB. Bronchiolit. In: Chernick V, Boat TF, eds. Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children, 7th edition, Philadelphia: W.B Saunders, 2006:423-32.
4. Gadomski AM, Brower M. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;8(12):CD001266.
5. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC, Patel H, Johnson DW, Klassen TP, Hartling L. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;6(10):CD004878.
6. Fitzgerald DA, Kilham HA. Bronchiolitis: assessment and evidence-based medicine. *MJA* 2004;180:399-404.
PMid:15089730
7. Çokuğraş H, Karadağ B, Dağlı E, ve ark. Toraks Derneği, Akut bronşiyolit tanı ve tedavi rehberi 2002.
8. Mull CC, Scarfone RJ, Ferri LR, et al. A randomized trial of nebulized epinephrine vs albuterol in the emergency department treatment of bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:113-8.
<http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.158.2.113>
PMid:14757602
9. Shaw KN, Bell LM, Sherman NH. Outpatient assessment of infants with bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1991;145:151-155.
PMid:1994678
10. Bialy L, Smith M, Bourke T, Becker L. The Cochrane Library and bronchiolitis: an umbrella review. *Evid.-Based Child Health I* 2006;939-47.
<http://dx.doi.org/10.1002/ebch.92>
11. American Academy of Pediatrics. Diagnosis and Management of Bronchiolitis. *Pediatrics* 2006;118:1774-93.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2006-2223>
PMid:17015575
12. King VJ, Viswanathan M, Bordley C, et al. Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:127-37.
<http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.158.2.127>
PMid:14757604

Chlamydia trachomatis tanısında kullanılan hücre kültürü, hibridizasyon ve direkt flöresan antikor testlerinin karşılaştırılması

The comparison of cell culture, hybridization and direct fluorescent antibody tests in *Chlamydia trachomatis* diagnosis

Elçin AKDUMAN¹, Talat ECEMİŞ², Sermet SAĞOL³, Candan ÇİÇEK⁴, Seda VATANSEVER⁵, Beril ÖZBAKKALOĞLU²

¹Devlet Hastanesi, İnegöl, Bursa, ²Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Manisa, ³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, İzmir, ⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, İzmir, ⁵Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, Manisa

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı genital *Chlamydia trachomatis* enfeksiyonlarının tanısında hibridizasyon ve direkt flöresan antikor testlerinin güvenilirliğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Yüz infertil kadından alınan servikal sürüntü örneği hibridizasyon, direkt flöresan antikor testi ve altın standart tanı yöntemi olan hücre kültür yöntemi ile incelenerek testlerin duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerleri karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Örneklerin 11'inde hücre kültürü ile *C. trachomatis* saptanmıştır. Direkt flöresan antikor testi ile 7, hibridizasyon testi ile 19 örnek pozitif bulunmuştur. Direkt flöresan antikor ve hibridizasyon testleri için duyarlılık sırasıyla %54,5, %81,8; özgüllük %98,9, %88,8; pozitif prediktif değer %85,7, %47,4; negatif prediktif değer %94,6, %97,5 olarak hesaplanmıştır.

Sonuç: Sonuç olarak *C. trachomatis* tanısında tek bir yöntemin yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmadığı, alınan sonuçların ikinci bir yöntem ile doğrulanması gerektiği ve hibridizasyon yönteminin diğer yöntemlere oranla hızlı ve etkin olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: *Chlamydia trachomatis*, tanı, hibridizasyon, hücre kültürü, antikor

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to compare the reliability of hybridization and direct fluorescent antibody tests for the diagnosis of genital *Chlamydia trachomatis* infections.

Material and Methods: Cervical specimens from 100 infertile women were evaluated with hybridization, direct fluorescent antibody tests, and cell culture method known as a gold standard, and also sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of the three methods were compared.

Results: *C. trachomatis* was isolated in cell cultures of 11 samples. Seven and 19 positive samples were found respectively through direct fluorescent antibody, and hybridization tests identified 7, and 19 positive samples, respectively. Direct fluorescent antibody tests demonstrated 54.5 % sensitivity, 98 % specificity, 47.4 % positive, and 94.6 % negative predictive value, while the corresponding percentages for hybridization tests were 81.8, 88.8, 47.4, and 97.5 %, respectively.

Conclusion: It was concluded that a single method has not sufficient sensitivity and specificity for the establishment of a definitive diagnosis *C. trachomatis* infection, and the results should be confirmed by other methods the hybridization method being more rapid and effective than the other methods.

Key words: *Chlamydia trachomatis*, diagnosis, hybridization, cell culture, antibody

Alındığı tarih: 21.07.2011

Kabul tarihi: 22.07.2011

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Talat Ecemiş, Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uncubozköy-Manisa
talat.ecemis@gmail.com

GİRİŞ

Chlamydia trachomatis, cinsel yolla bulaşan hastalıklara neden olan etkenler arasında en sık izole edilen mikroorganizmalardan biridir. Sıklıkla erkeklerde üretrite, kadınlarda asemptomatik serviste neden olur ve tedavi edilmeyen enfeksiyonlar üreme sisteminde ciddi komplikasyonlara yol açabilir. İnfertilite, ektopik gebelik, kronik pelvik ağrı gibi sekellerle seyreden pelvik inflamatuvar hastalık (PID), enfeksiyonun önemli bir komplikasyonudur ⁽¹⁾.

Son zamanlara kadar, klamidy enfeksiyonlarının tanısı, “altın standart” olarak kabul edilen hücre kültürü yöntemine dayanmaktaydı. Ancak, klinik örneğin alınması, taşınması, saklanması aşamalarında, etkenin canlılığını yitirmesi sonucunda hücre kültürünün duyarlılığı olumsuz yönde etkilenmektedir. Bu nedenle, direkt flöresan, enzim immünoassay, DNA prob teknikleri, polimeraz zincir reaksiyonu, ligaz zincir reaksiyonu, transkripsiyon aracılı amplifikasyon gibi nükleik asit amplifikasyon testleri geliştirilmiştir. Tüm bu testlerin duyarlılık ve özgüllükleri, ekonomik sonuçları yanında rutin mikrobiyoloji laboratuvarında uygulanabilirliğinde farklı yaklaşımlar ve tercihler söz konusu olabilmektedir ⁽²⁾. Nükleik asit amplifikasyon testleri, az sayıda mikroorganizmayı saptayabilen yüksek duyarlılıkta testlerdir ve rutin servikal örneklerde *C. trachomatis* saptanmasında güvenle kullanılmaktadır. Yeni geliştirilen ve sıklıkla laboratuvarlarda kullanılan diğer testlerin etkinliği ve verimliliği ile ilgili veriler değişkenlik göstermektedir ^(3,4).

Bu çalışmada, servikal örneklerde *C. trachomatis*'in saptanmasında kullanılan hibridizasyon ve Direkt Flöresan Antikor (DFA) testlerinin güvenilirliği, standart yöntem olan hücre kültürü ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Klinik örnekler

Tüp bebek merkezine başvuran ve servisit yakın-

ması olmayan toplam 100 infertil kadın hasta çalışma kapsamına alındı.

Bilgilendirilmiş onamı alınmış her hastadan, hücre kültürü, DFA ve hibridizasyon testleri için ayrı ayrı endoservikal sürüntü örneği alındı. Servikte geçiş zonundan, endoütretra meatusundan 2-4 cm içeriye sokulan dakron eküvyon 10-30 saniye, 360 derece döndürülerek alınan örneklerde, olabildiği kadar çok epitel hücresi toplanmasına, mukus içermemesine ve eküvyonun vajen mukozasına değmemesine dikkat edildi. Hücre kültürü ve DFA için kullanılacak olan örnek, *Chlamydia* transport medium içeren tüplere (Eurotubo®, Deltalab, İspanya) aktarıldı. Hibridizasyon testi için kullanılacak örnekler ise üretici test firmasının örnek taşıma tüplerine (GenProbe®, Inc., San Diego, Amerika Birleşik Devletleri) konuldu. Örnekler laboratuvara ulaşıncaya kadar +4°C'de bekletildi, testler uygulanıncaya kadar -80°C'de saklandı.

Hücre Kültürü

McCoy hücreleri kullanılarak “shell vial” hücre kültürü yöntemi uygulandı. Ardışık pasajlarla üretilen hücrelerin bulunduğu flasklara tripsin ilave edildi, 37°C'de 5-10 dk. inkübe edildi ve ayrışmaları sağlandı. Hücreler “Growth” Solüsyonu (GS) (Biochrom, Berlin, Almanya) konulmuş (25 cm² flask için 4 mL) flasklara aktarıldı ve %5 CO₂'li etüvde 37°C'de tam bir tabaka oluşturana kadar inkübe edildi. Daha sonra shell vial şişelerine (Borkim, İstanbul, Türkiye) aktarıldı ve %5 CO₂'li etüvde 37°C'da 24-48 saat inkübe edildi. Dondurucudan çıkarılan örnekler vorteksledi. Her örnek McCoy içeren iki shell-vial tüpüne, por çapı 0.45 µm olan filtreden geçirilerek ekildi ve 1750Xg'de 60 dk. sentrifüjlendi. Oda ısısında bir saat bekletildikten sonra tüplerin içindeki ortam aspire edilerek uzaklaştırıldı ve hücrelerin üzerine “idame” besiyeri (Biochrom, Berlin, Almanya) eklendi. Shell vial tüpleri 37°C'da %5 CO₂'li ortamda 48 saat inkübe edildi. İnkübasyon bitiminde shell vialler içindeki lameller lam üzerine

alındı ve soğuk asetonda 10 dk., -20 °C’da bekletile- rek fiske edildi. Yıkamalar sonrasında lameller, 25 µl *C. trachomatis*’in dış membran proteinine (Major Outer Membrane Protein=MOMP) karşı oluşmuş ve Fluorescein Isothiocyanate (FITC) ile işaretlenmiş monoklonal antikor (Fluorotect Chlamydia®, Omega Diagnostics, İskoçya) ile boyandı ve 37°C’da nemli ve karanlık ortamda 30 dk. bekletildi. Yıkama sonra- sında lameller flöresan mikroskopunda X400 büyüt- mede incelendi. Parlak elma yeşili yansıma veren bir veya daha fazla hücre içeren örnekler pozitif olarak kabul edildi.

DFA testi

DFA tekniği için, *C. trachomatis*’in MOMP anti- jenine karşı ve FITC ile işaretlenmiş monoklonal antikorlar içeren Fluorotect Chlamydia® kiti (Omega Diagnostics, İskoçya) kullanıldı. Ependorflardaki örnekler santrifüjlendi ve elde edilen çökelti sitospin- lendi, aseton ile -20°C’da 10 dk.’da lama fiske edilen sürüntü örneği, monoklonal antikor ile boyandı. Hazırlanan preparatlar X400 büyütmede flöresan mikroskopu ile incelendi. Sürüntü örneklerinde yete- ri sayıda epitel hücrelerinin bulunmuş olmasına dikkat edilerek üç veya daha fazla elma yeşili flöresan veren, düzgün kenarlı yuvarlak veya oval elementer cisim içeren örnekler pozitif kabul edildi.

Hibridizasyon testi

Bu çalışmada, endoservikal örneklerden *C. trac- homatis* ve/veya *N. gonorrhoea*’yı saptayan bir DNA probe testi olan hibridizasyon bazlı PACE 2C® testi (GenProbe, Inc., San Diego, Amerika Birleşik Devletleri) kullanıldı. Bu testte, hedef organizmanın ribozomal 16 s RNA’sına komplementer olan kemilu- minesan madde ile işaretlenmiş tek sarmallı DNA probu kullanıldı. Kit içeriğindeki liyofilize prob, öne- riler doğrultusunda “hibridizasyon buffer” ile homo- jen süspansiyon haline getirildi. Hazırlanan örnekler ve kontrollerden 100 µl tüplere dağıtıldı, tüpler man-

yetik tepsiye dizildi ve üzerine hazırlanmış prob solüsyonundan 100 µl eklendi. Tüplerin üzeri koru- yucu kart ile kapatıldı ve 60°C’lik su banyosunda tüpler 1 saat inkübe edildi. Her tüpe 1 ml ayrıştırma çözeltisinden koyuldu ve 60°C’lik su banyosunda 10 dk. inkübe edildi. İçindeki sıvı boşaltılarak yıkama sıvısı kondu ve 20 dk. oda ısısında inkübe edildi. Süpernatant atılarak dipteki çökelti homojen hale getirildi ve kontrollerle birlikte luminometrede (GenProbe Leader 450®, GenProbe, California, Amerika Birleşik Devletleri) okutuldu. Sonuçlar “rölatif ışım üitesi” (RLU) olarak tespit edildi. Test sonuçları, örnek ile negatif referansların ortalaması arasındaki fark hesaplanarak bulundu. Üretici firma önerileri doğrultusunda “cut-off” değeri hesaplandı. Bu değerin üzerindeki örnekler pozitif olarak kabul edildi.

Test Sonuçlarının Analizi

Hücre kültüründe alınan sonuçlar altın standart kabul edilerek, DFA ve hibridizasyon testlerinin sonuçları SPSS v.12 istatistik programı (SPSS Inc. Chicago, IL, Amerika Birleşik Devletleri) ile bilgisa- yarda analiz edildi. Standart istatistik yöntemleri ile (duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerler, test geçerliliği) hesaplandı.

BULGULAR

Hasta grubunun yaşları 23 ile 48 arasında değiş- mekteydi ve yaş ortalaması 34.1’di. Hastaların 93’ü birincil, 5’i ikincil nedenlerle infertildi. İki hastadan bu konuda veri elde edilemedi. Hücre kültüründe toplam 100 olgunun 11’inde (%11) *C. trachomatis* saptandı. DFA ve hibridizasyon testlerinde ise sıra- sıyla 7 (%7) ve 19 (%19) örnek pozitif olarak bulun- du (Tablo 1).

DFA ve hibridizasyon testi ile elde edilen sonuç- ların, hücre kültürü altın standart kabul edilerek yapı- lan değerlendirmesinde, DFA yöntemi ile pozitif bulunan yedi hastanın birinde hücre kültürü ile

uyumsuzluk saptandı. DFA negatif olduğu saptanan beş olguda hücre kültürü pozitif. Buna göre, DFA için duyarlılık %54.5, özgüllük %98.9, pozitif prediktif değer %85.7, negatif prediktif değer %94.6 olarak hesaplandı (Tablo 2).

Hibridizasyon yöntemi ile pozitif saptanan 19 hastadan dokuzunda hücre kültürü pozitif bulunurken, 10'unda negatifti. Hücre kültürü pozitif iki hastada ise hibridizasyon testi negatifti. Bu iki örneğin yinelenen hücre kültürlerinde aynı sonuç elde edildi. İki test arasında uyumsuzluğun olduğu diğer 10 örnek için, *C. trachomatis* ve *Neisseria gonorrhoeae* ayırımı kesinleştirmek amacıyla, bu mikroorganizmaları ayrı ayrı belirleyen PACE 2 CT ve PACE 2 NG testleri ikinci kez tekrarlandı. Sonuçlar *C. trac-*

homatis için cut-off değerinin en az 3 katı RLU değerlerindeydi ve *C. trachomatis* pozitif olarak değerlendirildi. Hücre kültürü ile hibridizasyon testi sonuçları karşılaştırıldığında ise duyarlılık %81.8, özgüllük %88.8, pozitif prediktif değer %47.4, negatif prediktif değer %97.5 hesaplandı (Tablo 3).

Örneklerin tümünde; hücre kültürü, DFA ve hibridizasyon testi sonuçları karşılaştırıldığında; toplam üç örnek tüm yöntemlerde pozitif, 79 örnek negatif, 18 örnekte ise üç testin sonuçları birbiri ile uyumsuz bulundu.

TARTIŞMA

C. trachomatis tanısında rutin kullanımında seçilecek testin, basit, ucuz ve kolay olması, kullanım yaygınlığını etkileyecek önemli faktörlerdir. Nükleik asit amplifikasyon testlerinde duyarlılık ve özgüllük açısından farklı sonuçlar elde edilse de, diğer testlere göre daha güvenilir sonuçlar bildirilmektedir ⁽¹⁾. Ancak test maliyeti, teknik zorluklar, kontaminasyon riski, örnekteki inhibitör maddelerin varlığı gibi faktörler, bu testin yaygın kullanımının önünde engeller oluşturmaktadır. Nispeten daha ucuz ve pratik testlere yönelmek, özellikle gelişmekte olan ülkeler için değerlendirilmesi gereken alternatiflerdir. Bu alternatiflerden biri olarak test ettiğimiz hızlı, pratik ve ucuz bir test olan DFA testi için birçok çalışmada %50-70 arasında duyarlılık oranları bildirilmiştir. Çalışmamızda %98.9 gibi oldukça yüksek özgüllük elde edilirken, %54.5 gibi göreceli düşük bir duyarlılık bulunmuştur. DFA testinde sonuçları etkileyen en önemli faktörler örneğin alınması ve sonuçların değerlendirilmesidir. Gerek DFA testinde, gerekse hücre kültüründe, örneklerin uygun koşullarda alınması ve laboratuvara gönderilmesi, test sonuçlarını birincil olarak etkileyen ilk ve en önemli aşamadır. Örnek miktarının yetersiz olması, yeterli sayıda hücre olmaması, mukuslu, hemorajik nitelikte örnek alınması yanlış negatif sonuçlara neden olup, test duyarlılığını azaltmaktadır. Ürogenital klamidya enfeksiyonu tanısı için laboratuvara gönderilen örnek-

Tablo 1. Hücre kültürü, DFA testi ve hibridizasyon testi sonuçları.

	Hücre kültürü	DFA testi	Hibridizasyon testi
Pozitif	11	7	19
Negatif	89	93	81
Toplam	100	100	100

Tablo 2. Hücre kültürü ve DFA test sonuçlarının karşılaştırması.

		Hücre Kültürü		Toplam**
		Pozitif	Negatif	
DFA	Pozitif (%)*	6 (54.5)	1 (1.1)	7
	Negatif (%)*	5 (45.5)	88 (98.9)	93
Toplam**		11	89	100

*Hücre kültüründeki oranı

**Toplamdaki yüzde oranları sayılarla aynı

Tablo 3. Hücre kültürü ve hibridizasyon test sonuçlarının karşılaştırması.

		Hücre Kültürü		Toplam**
		Pozitif	Negatif	
PACE 2 CT/NG	Pozitif (%)*	9 (81.8)	10 (11.2)	19
	Negatif (%)*	2 (18.2)	79 (88.8)	81
Toplam**		11	89	100

Hücre kültüründeki oranı

**Toplamdaki yüzde oranları sayılarla aynı

lerin en az %10'unun uygunsuz olduğu, üretral/servikal epitel içermediği veya eksüda içerdiği gösterilmiştir ve bazı durumlarda bu oranın %30'a kadar çıktığı bildirilmiştir ⁽⁵⁾. Tüm flöresan mikroskopi değerlendirmelerinde olduğu gibi, DFA testinin değerlendirilmesi, testin diğer bir önemli aşamasıdır. Değerlendirmenin subjektif olması testin duyarlılığını ve özgüllüğünü ciddi olarak etkilemektedir. Non-spesifik boyanmalar ayırt edilmelidir, az sayıda inklüzyon cisimciği içeren örneklerde yanlış negatifliklere neden olabileceği unutulmamalıdır. Dolayısıyla, değerlendirecek kişinin eğitilmiş ve deneyimli olması, bu test için çok önemlidir. DFA testinin düşük duyarlılığı, bu testin "tarama testi" olarak kullanılmasını engellemekte, bu amaç için özellikle negatif sonuçlarda, diğer bir yüksek duyarlılıktaki test ile kullanılmasını zorunlu hale getirmektedir.

Hücre kültürü ile hibridizasyon test sonuçları karşılaştırıldığında, hibridizasyon testinin duyarlılığı %81.8, özgüllüğü %88.8, pozitif prediktif değeri %47.4 ve negatif prediktif değeri %97.5 olarak hesaplandı. Son yıllarda moleküler testlerle yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, hücre kültürünün "altın standart" olma özelliğinde sorunlar yaşanmakta olup, hücre kültürünün de içinde bulunduğu test kombinasyonları referans yöntem olarak kullanılmaktadır ⁽³⁾. Hücre kültürünün, amlifikasyonlu veya amplifikasyonsuz nükleik asit testleriyle yapılan karşılaştırmalı çalışmalarında, hücre kültürü referans olarak alındığında, bu testlerin duyarlılıkları %60-97 arasında değişmektedir ⁽²⁾. Negatif sonuçlarda ise uyum çok iyi olup, birçok çalışmada %100'lere kadar varmaktadır. El-Sayed ve ark.'nın ⁽²⁾, bu çalışmaya benzer şekilde yaptığı karşılaştırmalı çalışmada, hücre kültüründe pozitif olan 25 örnek, hibridizasyon testi ile de pozitif bulunmuş, ayrıca ek olarak hibridizasyon testi ile 15 pozitif sonuç daha elde edilmiştir. Çalışmamızdaki sonuçlarda, hücre kültürü ile pozitif bulunan 11 örneğin dokuzu hibridizasyon testi ile de pozitif bulundu, El-Sayed'in çalışmasına benzer şekilde, hücre kültürünün negatif bulunduğu 10 örnekte daha hibridizasyon testi ile pozitif sonuç elde edildi.

Referans yöntemine göre pozitif bulunan bu örnekler için PACE 2 CT ve PACE 2 NG testleri ayrı ayrı yineleni ve aynı sonuç alındı. Yinelenen testlerde cut-off değeri 362 RLU olarak hesaplandı ve örnekler 1694 ile 41858 RLU arasında bulundu. Yapılan birçok çalışmada PACE2 testine ait RLU cinsinden elde edilen sonuç değerleri ile gerçek pozitiflik arasında bir korelasyon olduğunu öne sürülmüştür ^(6,7,8). Bebe ve ark. ⁽⁶⁾, RLU değeri 2.000'den büyük örneklerin %99,7'sinin diğer yöntemlerle pozitif olduğunu göstermiş ve bu değerlerin üzerindeki sonuçlarda ilave bir teste gerek olmadığını bildirmiştir. Blanding'in ⁽⁸⁾ çalışmasında ise tüm pozitif sonuçların RLU değerleri 983 ve üzerinde bulunmuştur. Negatif sonuçları ikinci kez yineleyen araştırmacılar, dört testin üçünü 600 RLU, birini 1000 RLU değerinde bulmuştur. Ayrıca, kültür sonuçları negatif olduğu zaman PACE 2CT testi yineleniğinde, sonuç cut-off değerinin 3 katı üzerinde bir RLU değerine sahip ise, bu örneğin sonucunun gerçek pozitif olarak kabul edilmesi önerilmiştir ^(9,10). Çalışmamızda yinelenen PACE 2 CT/NG sonuçlarında, pozitif bulunan örneklerde en düşük RLU değeri 1694, en yüksek RLU değeri ise 41.858 olarak saptandı ve tüm hastaların sonuçları *C. trachomatis* pozitif olarak değerlendirildi.

Referans yöntem kabul edilen hücre kültürünün 10 hastadaki negatif sonuçları ve dolayısıyla hücre kültürünün "altın standart" olma özelliği birçok çalışmada olduğu gibi bu çalışmada da tartışılacak niteliktedir. Değerlendirme çok önemli olup, eğitilmiş ve tecrübeli kişi gerektirmektedir. Çalışmamızda shell-vial kültür sonuçları en az iki deneyimli mikrobiyolog tarafından değerlendirilmiş olup, bu konuda bir sorun yaşanmamıştır. Bu negatif sonuçlar, örneğin alınması ve taşınması aşamasındaki aksaklıklara bağlı olabileceği gibi, test aşamalarındaki teknik bir nedenden kaynaklanabilir. Cansız organizmalar hibridizasyon testinde pozitifliklere neden olmuş olabilir.

Bu çalışmada, servikal örneklerde *C. trachomatis* tanısı için günümüzde tek başına hiçbir testin kusursuz bir duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmadığı, alınan

sonuçların bir diğer test ile doğrulanmasının gerekli olduğu sonucuna varıldı. Duyarlılık ve özgüllüğü yüksek, iş yükü daha hafif, kolay uygulanabilen bir test olan hibridizasyon testi objektif değerlendirme kriterleri ile öne çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Bébéar C, de Barbeyrac B. Genital Chlamydia trachomatis infections. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:4-10. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.02647.x> PMID:19220334
2. El-Sayed M, Badwy W, Bakr A. Rapid hybridization probe assay and PCR for detection of Chlamydia trachomatis in urinary tract infections: a prospective study. *Current Microbiology* 2006;53:379-383. <http://dx.doi.org/10.1007/s00284-005-0449-4>
3. Pasternack R, Vuorinen P, Kuukankorpi A, Jarvi TP and Miettinen A. Detection of Chlamydia trachomatis infections in women by Amplicor PCR: comparison of diagnostic performance with urine and cervical specimens. *J Clin Microbiol* 1996;34:995-998. PMID:8815129 PMCid:228938
4. Black CM, Marrazzo J, Johnson RE, Hook III EW, Jones RB, Green TA, et al. Head-to-Head multicenter comparison of DNA probe and nucleic acid amplification tests for Chlamydia trachomatis infection in women performed with an improved reference standard. *J Clin Microbiol* 2002;40:3757-3763. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.40.10.3757-3763.2002> PMID:12354877 PMCid:130858
5. Black CM. Current methods of laboratory diagnosis of Chlamydia trachomatis infections. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:160-184. PMID:8993862 PMCid:172947
6. Beebe JL, Sharpton TR, Zanto SN, Steece RS, Rogers C and Mottice SL. Performance characteristics of the Gen-Probe competition assay used as a supplementary test for the Gen-Probe PACE 2 and 2C assays for detection of Chlamydia trachomatis. *J Clin Microbiol* 1997;35:477-478. PMID:9003620 PMCid:229604
7. Wylie JL, Moses S, Babcock R, Jolly A, Giercke S and Hammond G. Comparative evaluation of chlamydiazyme, PACE 2, and AMP-CT assays for detection of Chlamydia trachomatis in endocervical specimens. *J Clin Microbiol* 1998;36:3488-3491. PMID:9817859 PMCid:105226
8. Blanding J, Hirsch L, Stranton N, Wright T, Aarnæs S, De La Maza LM, et al. Comparison of the clearview Chlamydia, the PACE 2 assay, and culture for detection of Chlamydia trachomatis from cervical specimens in a low-prevalence population. *J Clin Microbiol* 1993;31:1622-1625. PMID:8315006 PMCid:265591
9. Limberger RJ, Biega R, Evancoe A, McCarty L, Slivinski L, Kirkwood M. Evaluation of culture and Gen-Probe PACE 2 assay for detection Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis in endocervical specimens transported to a State Healty Laboratory. *J Clin Microbiol* 1992;30:1162-1166. PMID:1583114 PMCid:265242
10. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for the prevention and management of C. trachomatis infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1993;42:12.

Henoch-Schönlein Purpuralı çocukların değerlendirilmesi

Evaluation of children with Henoch-Schönlein Purpura

İpek KAPLAN BULUT¹, Özlem TEMEL¹, Özlem ARSLAN¹, Mustafa Orhan BULUT², Selma ÇAKMAKCI¹, Meral İNALHAN¹, Feyza YILDIZ¹

¹Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İstanbul, ²Van Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Kardiyolojisi, Van

ÖZET

Amaç: Henoch-Schönlein Purpurası (HSP), çocukluk çağında en sık görülen sistemik vaskülitir. Bu çalışmada HSP tanısı alan olgularımızın demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve Metod: Çalışma için Ocak 2005-Aralık 2010 tarihleri arasında hastanemizin çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniğinde HSP tanısı almış 62 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 38 (%55)'i erkek, 24 (%45)'ü kız olup, yaş ortalaması 6.9 (2-14) yıl idi. Olguların mevsimlere göre dağılımı: Sonbahar %27.5 (n=17), kış %29 (n=18), ilkbahar %25.8 (n=16), yaz %17.7 (n=11) idi. Döküntü %100 (n=62), eklem tutulumu %67.7 (n=42), gastrointestinal sistem tutulumu %37.1 (n=23), renal tutulum %12.9 (n=8), skrotal tutulum %4.8 (n=3) olguda saptandı. Hematüri %8 (n=5), proteinüri %3.2 (n=2), hematüri ve proteinüri %1.6 (n=1) olguda saptandı. Hematüri ve proteinüri devam etmediği için hiçbir hastada böbrek biyopsisine gerek duyulmadı. Dokuz (%14.5) hastada anemi, 11 (%17.7) hastada lökositoz, 23 (%37.1) hastada trombositoz, 34 (%54.8) hastada sedimantasyon yüksekliği, 39 (%62.9) hastada C-Reaktif Protein yüksekliği saptandı.

Sonuç: Henoch-Schönlein purpurası geniş bir yaş aralığında ve her mevsimde saptanabilmektedir. Kendi kendini sınırlayan bir hastalık olup, prognozu genellikle iyidir.

Anahtar kelimeler: Henoch-Schönlein purpurası, vaskülit, çocuk

ABSTRACT

Aim: Henoch-Schönlein purpura (HSP) is the most common systemic vasculitis seen in childhood. The aim of this study was to investigate the clinical and demographic features and laboratory findings of our patients diagnosed as Henoch-Schönlein purpura.

Material and Methods: Sixty-two patients with Henoch-Schönlein purpura who were diagnosed and observed in our Department of Pediatrics between January 2005 and December 2010 were retrospectively evaluated.

Results: Thirty eight (55%) of the patients were male and 24 (45%) were female. Mean age of the patients was 6.9 years (2-14 years). The distribution of cases according to the seasons were as follows: autumn 27.5% (n=17), winter 29% (n=18), spring 25.8% (n=16), and summer 17.7% (n=11). All patients had purpuric skin lesions 100% (n=62), while joint (67.7%; n=42), gastrointestinal system (37.1%; n=23), renal (12.9%; n=8), and scrotal involvement (4.8%; n=3) were also noted. Hematuria (8%; n=5), proteinuria (3.2%; n=2), hematuria with proteinuria (1.6%; n=1) were also detected. Renal biopsy was not required because of nonobservance of persistent hematuria and proteinuria. Anemia (n=9; 14.5 %), leukocytosis (n=11; 17.7%), thrombocytosis (n=23; 37.1%) elevated ESR (n=34; 54.8%), and CRP positivity (n=39; 62.9%) were also disclosed.

Conclusion: Henoch-Schönlein purpura can be encountered in a wider age range, and all year long the disease is usually self-limited, and its prognosis is good.

Key words: Henoch-Schönlein purpura, vasculitis, child

Alındığı tarih: 27.05.2011

Kabul tarihi: 20.07.2011

Yazışma adresi: Uzm. Dr. İpek Kaplan Bulut, Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İstanbul
ikaplanbulut@gmail.com

GİRİŞ

Henoch-Schönlein Purpurası (HSP) çocukluk çağıının en sık karşılaşılan sistemik vaskülitidir ⁽¹⁻³⁾. HSP ilk olarak 1801’de Heberden tarafından tanımlandı, Schönlein 1837’de artrit ve purpura arasındaki ilişkiyi bildirdi. Henoch 1874’te gastrointestinal sistem, 1899’da ise böbrek tutulumunu tanımlamaya ekledi ⁽⁴⁾. HSP başlıca deri, eklem, gastrointestinal sistem ve böbreklerdeki küçük damarların tutulduğu lökositoklastik vaskülit olarak tanımlanmaktadır ^(1,2,5). Ciltte nontrombositopenik purpura, eklem tutulumu, gastrointestinal sistem ve renal semptomlar karakteristiktir; ancak kardiyak, nörolojik, pulmoner ve genital semptomlar da olabilir ^(6,2,7).

Hastalığın etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir ^(8,9). Ancak infeksiyonlar, aşılar, ilaçlar, soğukla temas, besinler ya da böcek ısırığının HSP’ni tetiklediği bildirilmiştir ^(1,2,9,10,11). Hastalığın görülme sıklığı farklıdır, genellikle 13.5-18/100000 olarak bildirilmekle beraber, başka bir seride 22.1/100000 olarak rapor edilmiştir ⁽⁴⁾. Hastalık en sık 2-15 yaş arası çocuklarda görülür. Ancak, ender olarak 2 yaş altında ve yetişkinlerde de HSP görülebilir ⁽⁹⁾. Hastalık genellikle kendi kendini sınırlar ^(1,4,12). Prognozunu böbrek tutulumu belirler ^(1,2,4). Bu çalışmada HSP tanısıyla takip edilen hastalarımızın demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin retrospektif olarak incelenmesi ve literatür eşliğinde konunun tartışılması amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi’ne Ocak 2005 ile Aralık 2010 tarihleri arasında başvuran HSP tanısı almış 62 çocuk çalışmaya alındı. HSP tanısı için, “EULAR/PRES (European League against Rheumatism/Paediatric Rheumatology European Society) tarafından belirlenen kriterler tanıda esas alındı ⁽¹³⁾.

Olgular retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru yakınmaları, önce-

den geçirilmiş infeksiyon varlığı, mevsim, aşılamalar, böcek ısırığı, ilaç alıp almadığı, fizik bakı bulguları ve laboratuvar sonuçları ayrıntılı olarak kaydedildi. Hastalığın hem başlangıcında bulunan hem de seyri sırasında veya sonrasında ortaya çıkan yakınma ve bulgular değerlendirmeye alındı.

Tam kan sayımı, Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH), C-Reaktif Protein (CRP), Antistreptolizin O (ASO), tam idrar incelemesi, dışkıda gizli kan tetkikleri kaydedildi. Serum üre kreatinin seviyeleri değerlendirildi. Laboratuvar verilerinin normal değerleri Nelson’s Textbook of Pediatrics kullanılarak tanımlandı. Beyaz küre sayısı >10000/mm³ lökositoz, anemi; hemoglobin <11gr/dl, normal sedimantasyon hızı; 0-20 mm/saat, ASO yüksekliği >200 IU/MI olarak kabul edildi.

Artrit (eklem şişliği ve/veya eklem hareketlerinde fonksiyonel kısıtlılık) ya da artralji eklem tutulumu; karın ağrısı olması ve/veya melena, hematemez, hematokezya ya da dışkıda gizli kan pozitifliği gastrointestinal sistem tutulumu olarak değerlendirildi.

Makroskobik ya da mikroskobik hematürinin olması, proteinürinin saptanması renal tutulum olarak kabul edildi. İdrar daldırma çubuğunda (+) hemoglobin olması ya da santifüriye edilmiş idrarda 40’lık büyütmede >5 eritrosit saptanması mikroskobik hematüri olarak değerlendirildi. Proteinüri; idrar dipstik testinde (+) protein, 24 saatlik idrarda >4 mg/m²/saat ya da spot idrarda protein/kreatinin >0.2 olması olarak tanımlandı.

Olgulara ait veriler bilgisayar ortamında SSPS 15.0 programında hesaplandı. Tanımlayıcı istatistik değerler ± 2 SD (standart sapma) olarak verildi. Değişkenlere ait frekans ve yüzdesel veriler değerlendirildi.

BULGULAR

Epidemiyolojik bulgular

Çalışmaya toplam 62 hasta dahil edildi. Olguların 38 (%55)’i erkek, 24 (%45)’ü kız olup, erkek kız

oranı 1.58 olarak saptandı. Hastaların yaş ortalaması 6.9 ± 2.8 yıl (2-14), 20 (%32.3)'si 5 yaşın altında, 55 (%88.7)'i ise 10 yaşın altındaydı.

Olguların mevsimlere göre dağılımı; sonbahar 17 (%27.5) olgu, kış 18 (%29) olgu, ilkbahar 16 (%25.8) olgu ve yaz 11 (%17.7) olgu olarak bulundu. Hastaların 21 (%33.9)'inde üst solunum yolu infeksiyonu öyküsü, 2 (%3.2)'sinde akut gastroenterit infeksiyonu saptanmıştır. Hiçbir hastada aşı ya da böcek ısırığı öyküsü yoktu. Önceden ilaç alımı ise 7 (%11.3) hastada belirlendi (Tablo 1).

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri.

Özellik	n	%
Başvuru mevsimi		
İlkbahar	16	25.8
Yaz	11	17.7
Sonbahar	17	27.5
Kış	18	29
Öncesinde ÜS YE	21	33.9
Öncesinde aşı ya da böcek ısırması	0	0
Öncesinde ilaç kullanımı	7	11.3

Klinik Bulgular

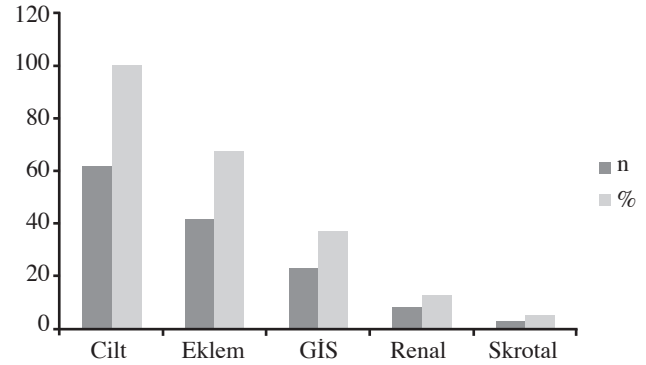
Hastaların 62'sinde (%100) purpurik döküntü saptandı. Eklem tutulumu (artrit/artralji) 42 (%67.7) olguda bulundu. Eklem tutulumu olan hastalara non-steroid antiinflatuar ilaç (asetil salisilik asit veya ibuprofen) tedavisi verildiği tespit edildi.

Olguların 23 (%37.1)'ünde gastrointestinal sistem tutulumu olduğu belirlendi. Çalışmamızda 15 (%24.2) hastada Dışkıda Gizli Kan (DGK) pozitifliği, 1 (%1.6) hastada da melena saptandı. Hastaların 14 (%22.6)'üne şiddetli gastrointestinal yakınmalar nedeniyle prednizolon tedavisi (1 mg/kg/gün) kısa süreli (ortalama 7.8 gün) kullanıldığı tespit edildi. Hiçbir hastada gastrointestinal sistem için girişime gerek duyulmadığı saptandı.

Böbrek tutulumu 8 (%12.9) olguda [hematüri 5 (%8), proteinüri 2 (%3.2), hematüri ve proteinüri 1 (%1.6)] saptandı. Hematüri ve proteinüri devam etmediği için hiçbir hastada böbrek biyopsisine gerek

duyulmadığı tespit edildi.

Üç hastada (%4.8) skrotal tutulum olup, hiçbir hastada santral sinir sistemi, kardiyak ve pulmoner tutulum saptanmadı (Şekil 1).



Şekil 1. Olguların klinik bulgularının dağılımı.

Laboratuvar Bulguları

Dokuz (%14.5) hastada anemi, 11 (%17.7) hastada lökositöz, 23 (%37.1) hastada trombositöz, 34 (%54.8) hastada ESH yüksekliği, 39 (%62.9) hastada CRP yüksekliği, 15 (%24.2) hastada DGK pozitifliği ve 19 (%31) hastada ASO yüksekliği saptandı (Tablo 2).

Tablo 2. Olguların laboratuvar bulguları.

	Hasta sayısı n	%
Anemi	9	14.5
Lökositöz	11	17.7
Trombositöz	23	37.1
ESH yüksekliği	34	54.8
CRP yüksekliği	39	62.9
DGK pozitifliği	15	24.2
Hematüri	5	8
Proteinüri	2	3.2
Hematüri ve proteinüri	1	1.6
ASO yüksekliği	19	31

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C-Reaktif Protein, DGK: Dışkıda Gizli Kan, ASO: Antistreptolizin O

TARTIŞMA

Henoch-Schönlein purpurası, nedeni kesin olarak

bilinmeyen, birden çok sistemi etkileyebilen (özellikle cilt, gastrointestinal sistem, eklem ve böbrek) bir vaskülitir ^(1,2,9,12,14).

Hastalık genellikle 2-15 yaş arasında görülür ⁽⁹⁾. İki yaşından küçük çocuklarda ender görülür. Ortalama görülme yaşı 4-6 arasındadır ⁽¹⁾. Yüz elli olgunun değerlendirildiği bir çalışmada yaş ortalaması 6.1±2.7 olarak bildirilmiştir ⁽¹⁵⁾. Çalışma grubumuzdaki olgular 2-14 yaş arasında ve yaş ortalaması 6.9±2.8 yıl olup, bu sonuç literatür ile benzerdi. HSP'lı olguların genellikle %50'si 5 yaşın altında, %75'i ise 10 yaş altındadır ⁽¹⁶⁾. Hastalarımızın %32.3'ünün 5 yaşın altında, %88.7'sinin ise 10 yaşın altında olduğu saptandı. Beş yaş altındaki olgularımız genel ortalamadan daha düşükken, 10 yaş altındaki olgularımızın oranı ise daha yüksekti.

Hastalık erkeklerde daha sık olarak görülür ^(15,16). Erkek kız oranı 1.4-1.7:1'dir ⁽¹⁾. Ancak, yapılan iki çalışmada; Garcia-Porrua ve ark. ⁽¹⁷⁾ ile Calvino ve ark. ⁽¹⁸⁾ diğerlerinden farklı olarak kızlarda daha sık saptadıklarını bildirmiştir. Çalışma grubumuzda ise hastaların %55'i erkek, %45'i kız olup, erkek kız oranı 1.58 olarak saptandı. Bu oran literatürün geneliyle uyumluydu.

Henoch-Schönlein purpurası yıl boyunca görülmekle birlikte sıklık açısından mevsimsel farklılıklar göstermekte, sonbahar ve ilkbahara kadar olan dönemde daha çok görülmektedir ^(1,2,15). Çalışmamızda olguların %56.5'u sonbahar ve kış aylarında, %25.8'i ilkbahar aylarında başvurmuştu. En düşük görülme oranı literatürle uyumlu olarak %17.7 ile yaz aylarındaydı.

Hastalığın etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Tek başına HSP'na yol açan herhangi bir etken gösterilememiştir. Streptokoklar, varisella, mikoplazmalar, parvovirüs, adenovirüs, Ebstein-Barr virüsü, Rubella, HIV, Yersinia, Legionella ve daha birçok enfeksiyon etkeni ile HSP arasında bir ilişki olabileceği yapılan çalışmalarda ileri sürülmüştür ^(1,9). Allerjik reaksiyonların da (özellikle bazı ilaçlar, aşılardan ve böcek ısırığı) hastalık için tetikleyici olabileceği ileri sürülmektedir ^(1,11,19). HSP ile solunum yolu

enfeksiyonlarının ilişkili olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur ^(9,20). Trapani ve ark.'nın ⁽¹⁵⁾ retrospektif olarak HSP'lı olguları değerlendirdikleri çalışmada olguların %68.7'sinde tetikleyici neden tespit etmiş ve %61'inin üst solunum yolu enfeksiyonu olduğu bildirmişlerdir. Yine yapılan başka bir çalışmada ise; olguların %40'ında tetikleyici neden saptanmış, bunların %80'inin üst solunum yolu enfeksiyonu olduğu rapor edilmiştir ⁽²¹⁾. Çalışmamızda %33.9 olguda üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü, %3.2 olguda akut gastroenterit (rotavirüs) enfeksiyonu saptanmıştır. Hiçbir olgumuzda boğaz kültüründe üreme olmadı. Aşı, böcek ısırığı öyküsü yoktu. Yedi hastada önceden ilaç alımı mevcuttu. Enfeksiyonların hastalığın etiyolojik nedenleri üzerine yapılacak çalışmalarda yine en sık üzerinde durulan nedenlerden olacağı düşüncesindeyiz.

Henoch-Schönlein purpurasında laboratuvar bulguları nonspesifik olup, tanı koydurucu değildir, ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Başlangıçta, nötrofil hâkimiyeti olan lökositoz olabilir ^(1,22). Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) değişkendir, artış saptanabilir. ASO titresi olguların 1/3'ünde artar ⁽²⁾. Ilımlı lökositoz, trombositoz ve akut faz reaktanlarında hafif bir artış vardır ^(7,15,23). Retrospektif olarak yapılan bir çalışmada 150 olgunun %21'inde lökositoz, %14'ünde anemi, %57'sinde ise sedimentasyon yüksekliği rapor edilmiştir. Ülkemizden yapılan bir çalışmada ise; anemi %17.7, lökositoz %13.3, trombositoz %35.5, ESR yüksekliği %64, CRP pozitifliği %97 olarak saptanmıştır ⁽²³⁾. Kumar ve ark. ⁽⁷⁾ olgularında %56 oranında trombositoz bildirmiştir. Ülkemizden yapılan bir çalışmada ASO titresinde yükseklik %28,6 olarak bildirilmiştir ⁽²²⁾. Bizim çalışmamızda ise; %14.5 hastada anemi, %17.7 hastada lökositoz, %37.1 hastada trombositoz, %54.8 hastada ESR yüksekliği, %62.9 hastada CRP yüksekliği, %31 hastada ASO yüksekliği saptanmış olup, bu oranlar literatür ile uyumluydu.

Döküntü olguların tümünde vardır ve çoğunlukla ilk bulgudur ⁽⁹⁾. HSP'nın cilt döküntüleri karakteristiktir ve tanıda yol göstericidir. Genellikle palpe edi-

len purpura şeklindedir ^(1,2,9). Koebner fenomeni döküntülerin önemli bir özelliğidir. Döküntü genellikle gluteal bölge, ayaklar, ayak bileği ve dirseklerin ekstansör yüzlerinde görülür ve simetriktr. Ancak, bazen yüz ve gövdede, bazen de tipik olan kalça ve ayak bileklerinde hiç döküntü olmadan vücudun diğer bölgelerinde de döküntü görülebilir. Döküntülerin en önemli özelliklerinden birisi de belirgin baskı olan bölgelerde artmış yoğunlukta olmalarıdır ⁽⁹⁾. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak olguların hepsinde ciltte döküntü saptandı.

Eklem tutulumu HSP'nın en sık görülen ikinci klinik bulgusudur ^(1,2,23). HSP'lı olgularda eklem tutulumu akut artrit ya da artralji şeklinde ortaya çıkmaktadır ^(1,2,9). Eklem tutulumu çoğunlukla dizler, ayak bilekleri, dirsekler ve el bileklerinde görülür ⁽⁹⁾. Eklem tutulumu kendini sınırlar, kalıcı hasar bırakmaz ^(1,2). Geriye dönük olarak HSP'lı olguların değerlendirildiği bir çalışmada eklem tutulumu %74, başka bir çalışmada ise %50 hastada saptanmıştır ^(15,24). Bizim çalışmamızda da eklem tutulumu %67.7 hastada saptanmış olup, bu sonuç literatürdeki oranlara benzerdi.

Gastrointestinal semptomlar çocuklarda erişkinlerden daha fazladır ⁽¹⁾. Genellikle karın ağrısı şeklindedir ^(1,2). Kusma, ishal, göbek çevresinde apandisit benzeyen karın ağrısı ve kanlı dışkılama başlıca abdominal yakınmalardır. Major gastrointestinal komplikasyonlar %5 hastada gelişebilir. Bunlar; en sık invajinasyon daha az sıklıkta ise; bağırsakta iske-mi, enfarkt, nekroz, perforasyon, fistül oluşumu, geç ileal striktür, akut apandisit, üst GİS kanaması, pankreatit, safra kesesi hidropsu ve psödomembranöz kolittir ⁽²⁾. Gastrointestinal sistem tutulumu farklı çalışmalarda farklı oranlarda (%50-70) verilmiştir ⁽¹⁾. Ülkemizden yapılan bir çalışmada, GİS tutulumu %34, başka bir çalışmada da %59.7 olarak bildirilmiştir ^(22,24). Çalışmamızdaki hastalarda ise gastroin-testinal tutulum %37.1 oranında saptanmış olup, bu oran literatüre benzerdi.

Henoch-Schönlein purpuralı hastalarda gastroin-testinal sistem kanaması (melen, hematokezya,

hematemez veya dışkıda gizli kan pozitifliği) genellikle %31-33 olarak bildirilmesine rağmen, daha düşük oranlar (%18) da rapor edilmiştir ⁽²²⁾. Çalışmamızda hastaların %24.2'sinde DGK pozitifliği, %1.6'sında da melen saptandı. Bu oranlar literatürdeki bazı oranlardan düşük bazı oranlarla ise uyumluydu.

Henoch-Schönlein purpuralı hastalardaki renal tutulum farklı serilerde farklı oranlarda belirtilmiştir ve bu oran %20-80'dir ^(1,2). Genel pediatri kliniklerindeki HSP'lı hastalardaki böbrek tutulumu genellikle orta şiddette ve geçici olarak rapor edilmiştir. Nefrologların olduğu referans merkezlerinde ise renal tutulum daha yüksek ve ciddidir ⁽¹⁾. Kalıcı nefropati tüm HSP olgularının %1-6'sında, son dönem böbrek yetmezliği ise %1'in altında olguda görülür ⁽⁹⁾. HSP'lı hastalarda prognozu böbrek belirler ^(1,2,24). Hastalarımızda başlangıçta %8 olguda hematüri, %3.2 olguda proteinüri, %1.6 olguda hematüri ve proteinüri saptandı. Bu hastalarda kan basıncı ölçümleri, serum üre, kreatinin, albümin ve lipit düzeyleri normal sınırlarda idi. İzlemede idrar bulguları (proteinüri ve hematüri) kaybolup yinelemediği için biyopsi yapılmadı. Uzun dönem izlemlerine devam edilmektedir.

Skrotal tutulum HSP'de görülebilir. Tutulum oranı %2-38 arasında değişmektedir ⁽²⁵⁾. Çalışmamızda 3 (%4.8) olguda testiküler tutulum vardı. Bu oran literatürdeki geniş dağılım aralığı ile uyumluydu.

Sonuç olarak, çocukluk çağıının en sık görülen sistemik vaskülit olan HSP geniş bir yaş aralığında görülmekte, her mevsimde saptanabilmektedir. Kendi kendini sınırlayan bir hastalık olup, prognozu genellikle iyidir.

KAYNAKLAR

1. Coppo R, Amore A. Henoch-Schonlein purpura. In: Avner AD, Harmon WE, Niaudet P, editors. Pediatric Nephrology, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins 2009: 1111-26.
http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-76341-3_46
2. Schafer Kawasaki Y, Suzuki H. Henoch-Schönlein Nephritis. In: Geary DF, Schaefer F. Comprehensive Pediatric Nephrology, first ed. Philadelphia: 2008: 343-51.
3. Weiss PF, Feinstein JA, Luan X, Burnham JM, Feudtner C.

- Effects of corticosteroid on Henoch-Schönlein purpura: a systematic review. *Pediatrics* 2007;120(5):1079-87.
http://dx.doi.org/10.1542/peds.2007-0667
PMid:17974746
4. Ballinger S. Henoch-Schonlein purpura. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15(5):591-4.
http://dx.doi.org/10.1097/00002281-200309000-00012
PMid:12960486
 5. Chang WL, Yang YH, Lin YT, Chiang BL. Gastrointestinal manifestations in Henoch-Schönlein purpura: a review of 261 patients. *Acta Paediatr* 2004;93:1427-31.
http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2004.tb02623.x
 6. Ilan Y, Naparstek Y. Henoch Schonlein purpura in children and adults: Is it one entity?. *Semin Arthritis Rheum* 2002;32:139-40.
http://dx.doi.org/10.1053/sarh.2002.37322
PMid:12528077
 7. Kumar L, Singh S, Goraya JS, Uppal B, Kakkar S, Walker R et al. Henoch-Schonlein purpura: the Chandigarh experience. *Indian Pediatr* 1998;35(1):19-25.
PMid:9707900
 8. Watanabe T. Henoch-Schönlein purpura following influenza vaccinations during the pandemic of influenza A (H1N1). *Pediatr Nephrol* 2011;26(5):795-8.
http://dx.doi.org/10.1007/s00467-010-1722-8
PMid:21120537
 9. Kasapçopur Ö. Henoch-Schönlein purpurası derleme. *Türk Pediatri Arşivi* 2002;37:122-129.
 10. Lahita RG. Influence of age on Henoch Schönlein purpura. *Lancet* 1997;350:1116-1117.
http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)63784-1
 11. Sharan G, Anand RK, Sinha KP. Schönlein-Henoch syndrome after insect bite. *Br Med J* 1966;1(5488):656.
http://dx.doi.org/10.1136/bmj.1.5488.656
PMid:5908713 PMCID:1843961
 12. Cassidy JT, Petty RE. Leukocytoclastic vasculitis. In: Cassidy JT, Petty RE editors. Textbook of Pediatric Rheumatology. 5 th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 2005. p.496-501.
 13. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, et al. EULAR/PRES endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2006;65:936-941.
http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.046300
PMid:16322081 PMCID:1798210
 14. Bak M, Cebe A, Serdaroğlu E. Henoch - Schönlein Vaskülitinde Böbrek Tutulumu ve Tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2006;15:12-25.
 15. Trapani S, Micheli A, Grisolia F, Resti M, Chiappini E, Falcini F et al. Henoch Schönlein purpura in childhood: epidemiological and clinical analysis of 150 cases over a 5-year period and review of literature. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:143-153.
http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2005.08.007
PMid:16325655
 16. Tizard EJ. Henoch-Schönlein purpura. *Arch Dis Child* 1999;89:380-383.
http://dx.doi.org/10.1136/adc.80.4.380
PMid:10086951 PMCID:1717896
 17. Garcia-Porrúa C, Calvino MC, Llorca J, Couselo JM, Gonzalez Gay MA. Henoch Schönlein purpura in children and adults: clinical differences in a defined population. *Semin Arthritis Rheum* 2002;32:149-156.
http://dx.doi.org/10.1053/sarh.2002.33980
PMid:12528079
 18. Calvino MC, Llorca J, Garcia-Porrúa C, Fernandez- Iglesias JL, Rodriguez-Ledo P, Gonzalez-Gay MA. Henoch Schönlein purpura in children from northwestern Spain: a 20-year epidemiologic and clinical study. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:279-290.
http://dx.doi.org/10.1097/00005792-200109000-00001
 19. Davin JC, Berge IJ, Weening JJ. What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis?. *Kidney International* 2001;59:823-834.
http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.00565.x
PMid:11231337
 20. Nielsen HE. Epidemiology of Schönlein Henoch purpura. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:125-31.
http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.1988.tb10610.x
 21. Anıl M, Aksu N, Kara OD, Bal A, Anıl AB, Yavaşcan Ö et al. Henoch-Schönlein purpura in children from western Turkey: a retrospective analysis of 430 cases. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2009;51:429-436.
PMid:20112597
 22. Inal A, Yılmaz M, Güneşer Kendirli S, Altıntaş DU, Karakoç GB, Doğruel D. Henoch-Schönlein Purpurası Tanısı Alan Çocukların Klinik Özellikleri. *Erciyes Tıp Dergisi* 2009;31:153-161.
 23. Candemir M, Halis H, Polat A, Ergin H, Kılıç İ, Semiz S ve ark. Henoch-Schönlein Purpuralı Hastaların Analizi. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2006;7(3):39-43.
 24. Mir S, Yavaşcan O, Mutlubas F, Yeniay B, Sonmez F. Clinical outcome in children with Henoch-Schönlein nephritis. *Pediatr Nephrol* 2007;22:64-70.
http://dx.doi.org/10.1007/s00467-006-0278-0
PMid:17024391
 25. Palumbo E. Diagnosis of Henoch-Schonlein purpura in a child presenting with bilateral acute scrotum. *Acta Biomed* 2009;80(3):289-91.
PMid:20578426

Pediyatrik olgularda infeksiyonla ilişkili nefrektomilerin irdelenmesi ve ksantogranülatöz pyelonefrit prevalansı

Evaluation of childhood infection related nephrectomies and the prevalence of xanthogranulomatous pyelonephritis

Gülden DİNİZ¹, Safiye AKTAŞ¹, Ragıp ORTAÇ¹, Adil KAYHAN², Malik ERGİN¹, Erkin SERDAROĞLU³, Mustafa BAK³

¹Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı, ²Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Pediyatrik Cerrahi Bölümü, ³Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Pediyatrik Nefroloji Bölümü, İzmir

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada infeksiyona sekonder renal fonksiyonlarda şiddetli kayıp nedeniyle yapılan pediyatrik nefrektomilerin değerlendirilmesi ve ksantogranülatöz pyelonefrit (XGP) prevalansının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi'nde 1991 ile 2010 yılları arasında kronik pyelonefrite bağlı renal fonksiyon kaybı nedeniyle nefrektomi uygulanan 56 olgu retrospektif olarak incelenmiştir. Böbrek boyutu ve ağırlığı, radyolojik ve sintigrafik inceleme bulguları, operasyon anında üriner infeksiyon varlığı, olguların yaşı, cinsi ve tüm bu parametrelerin birbiriyle ilişkisi değerlendirilmiştir.

Bulgular: Olguların 35'i erkek (%62,5) 21'i kız (%37,5) olup, ortalama yaş 3,05 (6 ay-10 yıl) bulunmuştur. Ksantogranülatöz Pyelonefrit 9 olguda (%16,1) saptanmıştır. Bunların hiçbirinde spesifik etken bulunmamıştır. On dört olguda (%25) kronik pyelonefrite predispozisyon yaratacak uretero-pelvik darlık ya da veziko-üreteral reflü benzeri konjenital bir patoloji mevcuttur. XGP saptanan olguların %77,8'inde böbrek büyük iken, diğer olguların %70, 2'sinde böbrek boyutu normal ya da küçüktür. Yirmi altı olguda (%46,4) operasyon anında üriner infeksiyon mevcuttur. Ki-kare testi ve Spearman Korelasyon analizlerinde renal hipertrofi ile XGP varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,024 ve p=0,019).

Tartışma: Bu çalışmada çocukluk çağında infeksiyona sekonder nefrektomi olgularının kapsamlı profili çıkarılmıştır. Erken tanı ve uygun tıbbi tedaviyle nefrektominin önlenilebilirliği sorgulanmıştır. Ek olarak XGP olgularının serimizdeki yüksek oranının nedenleri tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Çocukluk çağı, infeksiyonla ilişkili nefrektomiler, ksantogranülatöz pyelonefrit

ABSTRACT

Aim: We aimed to evaluate the pediatric infection related nephrectomy and determine the prevalence of xanthogranulomatous pyelonephritis (XGP).

Material and methods: We retrospectively reviewed 56 pediatric patients who underwent nephrectomy, because of renal function loss secondary to chronic pyelonephritis between 1991 and 2010 at İzmir Dr. Behçet Uz Children's Hospital. Size and weight of kidneys, radiological and scintigraphic findings, presence of urinary infection at operation time, age and sex of patients and the relationship of these parameters were assessed.

Results: This series consisted of 35 boys (62.5%) and 21 girls (37.5%) with a mean age of 3.05 years (6 months-10 years). XGP was found in 9 cases (16.1%). Specific etiologic agents were not isolated in none of them. In 14 (25%) cases, congenital ureteropelvic stenosis or vesicoureteral reflux were detected as predisposing factors for chronic pyelonephritis. While kidney was hypertrophic in 77.8% of cases with XGP, was normal or small in 70.2% of patients with non-XGP. Urinary infection was detected in 26 cases (46.4%). A significant correlation was revealed between renal hypertrophy, and the presence of XGP by both *chi-square* test (p=0,024) and Spearman correlation analyses (p=0,019).

Discussion: In the present study, a realistic comprehensive profile of the nephrectomy secondary to infection has been presented. We questioned if refraining from nephrectomy could be possible in XGP with early diagnosis and adequate medical treatment. In addition higher rates of XGP in our series were discussed.

Key words: Childhood, infection related nephrectomy, xanthogranulomatous pyelonephritis

Alındığı tarih: 05.07.2011

Kabul tarihi: 08.07.2011

Yazışma adresi: Doç. Dr. Gülden Diniz, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı, İzmir
agdiniz@windowslive.com

GİRİŞ

Radikal operasyonlar çocukluk çağında böbrek tümörleri haricinde fazlaca kabul görmeyen yöntemlerdendir. Pediatrik Son Dönem Böbrek Hastalıklarının (SDBH) tedavisinde konservatif yaklaşım istenir. Hatta antenatal olarak Konjenital Üriner Sistem Malformasyonu (KÜSM) saptanan çocuklarda bile nefrektomi yerine rekonstrüktif cerrahi girişimler önerilmektedir. Son yıllarda SDBH'lerinin tedavisinde en büyük başarı infeksiyonla ilişkili akkiz hastalıklarda sağlanmış olup, erken tanı ve yeterli tedaviyle nefrektomiden kaçınılabilmektedir. Fakat tüm çabalara karşın bazı konjenital ve akkiz hastalıkların yol açtığı böbrek yetmezliklerinde nefrektomi zorunlu hale gelmektedir. Çocukluk çağında yıllık SDBH prevalansı çok düşük olup, bu oranın genel popülasyonda milyonda 1-2, çocuklar arasında ise milyonda 4-6 olduğu hesaplanmıştır ⁽¹⁻⁶⁾.

Bu çalışmada hastanemizde 20 yıl süresince; infeksiyona sekonder renal fonksiyonlarda şiddetli kayıp nedeniyle yapılan, pediatrik nefrektomilerin retrospektif olarak değerlendirilmesi ve literatür bulgularıyla kıyaslanması amaçlanmıştır. Bunun yanı sıra kronik pyelonefritlerin özel bir formu olan ve renal kitle izlenimi verebilen ksantogranülatöz pyelonefrit'in (XGP) serimizdeki prevalansı belirlenmiş olup, göreceli olarak çok yüksek bulunduğumuz oranın nedenleri tartışılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi'nde 1991 ile 2010 yılları arasında kronik pyelonefrite bağlı renal fonksiyon kaybı nedeniyle nefrektomi uygulanan 56 olgu retrospektif olarak incelenmiştir. Olguların yaşı, cinsi, böbrek boyutu ve ağırlığı ile operasyon anında üriner infeksiyon varlığı değerlendirilmiştir. Histopatolojik görünüm özellikleri Hematoksilen-Eosin ile boyalı preparatlarda değerlendirilmiş olup, spesifik etiyolojik etken araştırması için Ksantogranülatöz pyelonefrit (XGP) saptanan

olgularda PAS ve Erlich-Ziehl-Neelsen boyalı kesitler de incelenmiştir.

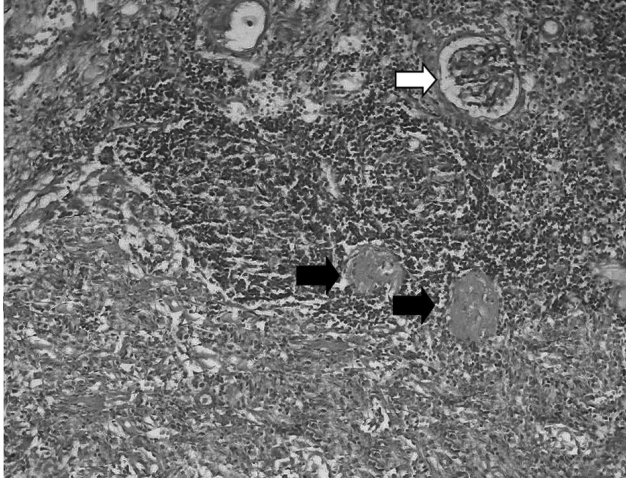
Böbrek boyutundaki değişiklikler yaşa göre normal organ ağırlık skalası kullanılarak ⁽⁷⁾ kantitatif olarak belirlenmiş ve nefrektomi materyalleri büyük, normal ya da küçük olarak sınıflandırılmıştır. Operasyon anında üriner infeksiyon varlığı ise her olguda direkt idrar bakısı ve idrar kültürü ile değerlendirilmiştir. Olgulara uygulanan radyolojik görüntüleme tetkikleri intravenöz pyelografi, retrograd pyelografi, ultrason ve bilgisayarlı tomografidir. Tüm bulguların birbiriyle ilişkisinin değerlendirilmesinde Spearman Korelasyon Analizi ve ki-kare testi uygulanmış; $p < 0.05$ sonuçlar anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Olguların 35'i erkek (%62,5) 21'i kız (%37,5) olup, ortalama yaş 3,05 (6 ay-10 yıl) bulunmuştur. Yirmi yedi (%48,2) nefrektomi materyali sağ; 29 (%51,8) tanesi sol taraftandır. Fokal veya diffüz ksantogranülatöz pyelonefrit (XGP) olguların 9'unda (%16,1) saptanmış olup, bunların klinik özellikleri şematize edilmiştir (Tablo 1). Bunların hiçbirinde spesifik etken bulunamamıştır. Histopatolojik olarak bu lezyonlarda yangı hücreleri ve histiositlerin granülobenzeri koleksiyonu izlendi (Resim 1). On dört olguda (%25) kronik pyelonefrite predispozisyon yaratacak uretero-pelvik darlık (UPD) ya da veziko-üreteral reflü (VUR) benzeri konjenital bir patoloji mevcuttur. XGP

Tablo 1. XGP olgularının klinik özellikleri.

Hasta	Yıl	Cins	Yaş	Alınan böbrek	Böbrek boyutu	Taş	İnfeksiyondan izole edilen bakteri
1	1991	Erkek	6	Sol	Büyük	-	E. coli
2	1994	Erkek	5	Sol	Büyük	-	-
3	1996	Erkek	4	Sağ	Büyük	-	-
4	1997	Kız	3	Sağ	Büyük	-	-
5	1999	Erkek	8	Sağ	Büyük	-	Proteus mirabilis
6	1999	Kız	14	Sol	Büyük	+	E. coli
7	1999	Erkek	10	Sağ	Normal	-	-
8	2003	Erkek	8	Sol	Küçük	-	E. coli
9	2007	Kız	7	Sağ	Büyük	-	E.coli



Resim 1. Resmin sol alt yarısını kaplayan histiositlerin oluşturduğu granülatöz infiltrasyon . Sağ üstte göreceli olarak sağlam kalmış bir glomerül (beyaz ok) ve 2 sklerotik glomerül (siyah oklar) izlenmekte (HEEx100).

saptanan olguların 7'sinde (%77,8) böbrek hipertrofik iken, diğer olguların %70,2'sinde böbrek boyutu normal ya da küçüktür (Resim 2). Yirmi altı olguda (%46,4) operasyon anında üriner infeksiyon mevcuttur. Non-fonksiyone böbrek en sık karşılaşılan radyolojik bulgudur. İdrar kültüründe 25 olguda (%96,1) *Escherichia coli*, 1 olguda (%5) *Proteus mirabilis* izole edilmiştir. İstatistiksel olarak Spearman Korelasyon analizi ($p=0,019$, $r=0,312$) ve ki-kare testinde ($p=0,024$). renal hipertrofi ile XGP varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Kronik pyelonefritler, kronik glomerülonefritten sonra böbrek yetmezliğine yol açan ikinci etkindir. Ancak, çalışmamızda olguların tümünde renal yetmezliğe yol açan etken infeksiyon olmakla birlikte, bunların hiçbirinde primer lezyon glomerül kaynaklı değildir. Glomerül hastalıklarına sekonder SDBH'lerinin düşük olmasını hastanemizin bir transplantasyon merkezi olmamasına ve bilateral glomerül hastalığına bağlı renal yetmezliği olan olguların hastanemize başvurmamalarına bağlamaktayız^(3,4,8,9).

Genellikle yineleyen infeksiyonların kronik pyelonefrite yol açtığı düşünülür. Oysa çocuklarda vezikülo-

üreterik reflü, erişkinde ise obstrüktif üropatiler haricinde Üriner Sistem İnfeksiyonunun (ÜSİ) böbrek yetmezliğine yol açtığına dair çok az kanıt vardır. Çoğu ÜSİ sistit formunda olup, pyelonefrit ender görülür. Birçok bakteri ÜSİ yapabilir. Ancak, neden aynı suşun bazı kişilerde sistite yol açarken diğerlerinde pyelonefrit oluşturduğu tam olarak anlaşılamamıştır. İnfeksiyon şeklini belirleyen bakterinin genotipik ve fenotipik özellikler mi yoksa konağa ilişkin faktörler mi olduğu tartışmalıdır. Son çalışmalar sıradan bakterilerin ürotelial hücrelere bağlanabilmek için bazı organellere gereksinim duyduğunu göstermektedir. Örneğin Tip 1 ve P fimbria denilen saçsı uzantılar *Escherichia coli* ve diğer *Enterobacteriaceae* cinslerinde saptanmış ve ÜSİ oluşturmada yardımcı olduğu anlaşılmıştır. Çalışmamızda da çoğu olguda kültürde *E. coli* izole edilmiştir. Ancak, bakterilerin fenotipik ayrımı yapılamamıştır⁽¹⁰⁻¹²⁾.

XGP nefrektomi materyallerinde histopatolojik olarak 6/1000 oranında rastlanan, ender ve özel bir kronik pyelonefrit formudur. Erişkinde daha sık gözlenir. Etiyolojisi karanlıktır. Ancak üriner obstrüksiyon, yetersiz tedavi edilmiş Üriner Sistem İnfeksiyonu (ÜSİ), kronik renal iskemi ve immün yetmezliğin hastalığa zemin hazırladığına dair bulgular vardır. Olgularımızın tümünde böbrek diffüz olarak etkilenmiş olup, insidans diğer serilere göre çok yüksek bulunmuştur. Literatürde çocuklarda daha çok fokal XGP geliştiği bildirilmektedir. Bizler son yıllardaki konservatif tedavi prensipleri gereği pediatrik bir olguda, salt tru-cut biopsi alınır veya parsiyel nefrektomi yapılırsa fokal bir XGP lezyonunun örneklene-meyebileceğini ve bu nedenle literatürde saptanan pediatrik olgu sayısının bu kadar az olabileceğini düşündük^(13,14).

Tedavisiz infeksiyonların XGP gelişimine zemin hazırladığı bilinmektedir. Hastanemize başvuran ve kronik pyelonefrite sekonder böbrek yetmezliği nedeniyle nefrektomi yapılan olguların çoğunun sosyoekonomik düzeyi düşüktür. Bu nedenle özgeçmişlerinde yeterli tanı ve tedavi uygulanmamış sıradan ÜSİ atakları vardır. Serimizdeki yüksek XGP insidansının bir

nedeni de bu olabilir. Bunun yanı sıra çevresel faktörler ve genetik farklılıklar da bölgemizdeki yüksek oranın nedeni olabilir. Tüm bu olası etiyolojik faktörlerin daha geniş serilerde irdelenmesi şarttır^(8,9,13,14).

Hidronefroz hariç pediatrik renal hastalıklarda nefromegali beklenen bir bulgu değildir. XGP ise büyük boyutu, kötü sınırlı olması ve çevre dokulara yapışıklıkları nedeniyle solid tümör izlenimi verebilir. Sekonder kist oluşumu da sıktır ve preoperatif yanlış tanı alması olasıdır. Tüm bu nedenlerle çocukluk çağı renal neoplazmalarının özellikle de intratümöral hemoraji gösteren Wilms Tümörünün ayırıcı tanısında XGP kesinlikle göz önüne alınmalıdır. Çalışmamızda XGP saptanan olguların 7 (%77,8)'sinde böbrek hipertrofik iken, diğer olguların 33 (%70,2)'ünde böbrek boyutu normal ya da küçüktür. Ancak, boyut artışı dışında düzensiz kontur, çevre dokulara yaygın yapışıklıklar yoktur. Bu nedenle olguların hiçbirinde preoperatif kitle varlığından kuşulanılmamıştır⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Sonuç olarak, bizler nefromegali ve renal yetmezlik olgularında XGP'in de ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiğine inanmaktayız. Bunun yanı sıra böbrek hipertrofisinin olağan kronik pyelonefritten çok XGP olgularında görülmesi bulgusuna dayanarak malign hastalıkların ayırıcı tanısında ve tedavi planlamasında XGP olasılığının da dikkate alınması gerektiğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

- Mattioli G, Pini-Prato A, Costanzo S, Avanzini S, Rossi V, Basile A, Ghiggeri GM, Magnasco A, Leggio S, Rapuzzi G, Jasonni V. Nephrectomy for multicystic dysplastic kidney and renal hypodysplasia in children: where do we stand? *Pediatr Surg Int* 2010;26(5):523-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s00383-010-2592-7> PMID:20339852
- Thorup J, Jokela R, Cortes D, Nielsen OH. The results of 15 years of consistent strategy in treating antenatally suspected pelvi-ureteric junction obstruction. *BJU Int* 2003;91(9):850-2. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1464-410X.2003.04228.x> PMID:12780846
- Chabchoub K, Fakhfakh H, Kanoun S, Bahloul A, Mhiri MN. Childhood nephrectomy indications: a changing profile. *Tunis Med* 2010;88(7):474-7. PMID:20582882
- Leumann EP, Egli F, Fanconi A, Guignard JP, Koegel R, Oetliker O, Paunier L. Outcome of pediatric patients with end-stage renal disease in Switzerland 1973-1982. *Int J Pediatr Nephrol* 1984;5(3):155-8. PMID:6500810
- Aziz MA, Hossain AZ, Banu T, Karim MS, Islam N, Sultana H, Alam MI, Hanif A, Khan AR. . In hydronephrosis less than 10% kidney function is not an indication for nephrectomy in children. *Eur J Pediatr Surg* 2002;12(5):304-7. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2002-35956> PMID:12469255
- Hammad FT, Upadhyay V. Indications for nephrectomy in children: what has changed? *J Pediatr Urol* 2006;2(5):430-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpuro.2005.09.009> PMID:18947651
- Stocker JT. Appendices. In Stocker JT, Dehner LP, ed. *Pediatric Pathology*. Vol 2. Philadelphia: Lippincott, 2001.
- Lacson A, Bernstein J, Risdon RA, Gilbert-Barnes E. Renal System: Kidney and urinary tract. In: Gilbert-Barnes E, ed. *Potter's Pathology of the fetus and infant*, vol 2. II.Ed. St. Louis: Mosby-Elsevier, 2007: 1281-1344.
- Husain AN, Pysher TJ, Dehner LP. The kidney and lower urinary tract. In: Stocker JT, Dehner LP, ed. *Pediatric pathology*, 2nd ed, vol 2. Philadelphia: Lippincott, 2001.
- Nereus W, Gunther IV, Lockatell V, Johnson DE, Mobley HLT. In Vivo Dynamics of Type 1 Fimbria Regulation in Uropathogenic *Escherichia coli* during Experimental Urinary Tract Infection. *Infection and Immunity* 2001;69(5):2838-2846. <http://dx.doi.org/10.1128/IAI.69.5.2838-2846.2001> PMID:11292696 PMCID:98232
- Connell H, Poulsen LK, Klemm P. Expression of type 1 and P fimbriae in situ and localisation of a uropathogenic *Escherichia coli* strain in the murine bladder and kidney. *Int J Med Microbiol* 2000;290(7):587-97. PMID:11200540
- Snyder JA, Haugen BJ, Lockatell CV, Maroncle N, Hagan EC, Johnson DE, Welch RA, Mobley HL. Coordinate expression of fimbriae in uropathogenic *Escherichia coli*. *Infect Immun* 2005;73(11):7588-96. <http://dx.doi.org/10.1128/IAI.73.11.7588-7596.2005> PMID:16239562 PMCID:1273908
- Samuel M, Duffy P, Capps S, Mouriquand P, Williams D, Ransley P. Xanthogranulomatous pyelonephritis in childhood. *J Pediatr Surg* 2001;36(4):598-601. <http://dx.doi.org/10.1053/jpsu.2001.22292> PMID:11283885
- Quinn FM, Dick AC, Corbally MT, McDermott MB, Guiney EJ. Xanthogranulomatous pyelonephritis in childhood. *Arch Dis Child* 1999;81(6):483-6. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.81.6.483> PMID:10569962 PMCID:1718156
- Hussein N, Osman Y, Sarhan O, el-Diasty T, Dawaba M. Xanthogranulomatous pyelonephritis in pediatric patients: effect of surgical approach. *Urology* 2009;73(6):1247-50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2009.01.014> PMID:19362329
- Karadeniz C, Oguz A, Ataoglu O, Citak C, Buyan N, Pinarli G, Ozkaya O, Kapucu O. Primary renal lymphoma and xanthogranulomatous pyelonephritis in childhood. *J Nephrol* 2002;15(5):597-600. PMID:12455730
- Korkes F, Favoretto RL, Bróglia M, Silva CA, Castro MG, Perez MD. Xanthogranulomatous pyelonephritis: clinical experience with 41 cases. *Urology* 2008;71(2):178-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2007.09.026> PMID:18308077

Erken postoperatif incebağırsak obstrüksiyonu, postoperatif adinamik ileusdan farklı bir klinik antitedir

Early postoperative small bowel obstruction is a different clinical entity than postoperative adynamic ileus

Arzu ŞENCAN¹, Aydın ŞENCAN², Can TANELİ², Cüneyt GÜNSAR², Abdülkadir GENÇ², Semin AYHAN³, Erol MİR²

¹Turgutlu Devlet Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, ²Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, ³Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Kliniği, Manisa

ÖZET

Erken postoperatif incebağırsak obstrüksiyonu ender görülen ve postoperatif adinamik ileusdan farklı bir klinik antitedir. Olgular, erken postoperatif ince bağırsak obstrüksiyonunun, postoperatif adinamik ileusdan farklılıklarını vurgulamak amacı ile sunulmuştur

Bu çalışmada, appendektomi sonrası postoperatif erken dönemde (2. gün) gelişen bağırsak obstrüksiyonu sonucu relaparotomi gerektiren 14 yaşındaki erkek bir hasta sunulmuştur. Relaparotomide, obstrüksiyonun yaygın adezyonlara bağlı geliştiği ve önemli derecede bağırsak kaybına neden olduğu görülmüştür. İleostomi açılan ve daha sonra ileostomisi kapatılan hasta 25. gün şifa ile taburcu edilmiştir.

Erken postoperatif ince bağırsak obstrüksiyonunun klinik semptom ve bulguları postoperatif adinamik ileus ile karışabildiği için konservatif izlemin uzun tutulması önemli bağırsak kaybı ile sonuçlanabilir. Bu nedenle relaparotomi kararı vermede gecikmemesi önemlidir.

Anahtar kelimeler: Postoperatif komplikasyonlar, bağırsak tıkanıklığı, appendektomi

ABSTRACT

Early postoperative small bowel obstruction is a rare clinical entity different from postoperative adynamic ileus. The cases were presented to emphasize the differences between early postoperative small bowel obstruction and postoperative adynamic ileus.

In this study, a 14-year-old patient who developed early postoperative (post op. 2. Day) small bowel obstruction after appendectomy was presented. Re-laparotomy was performed on the 7th postoperative day. It was observed that early postoperative small bowel obstruction was due to adhesions which caused significant intestinal loss. Ileostomy was performed and the patient was discharged from hospital uneventfully on the 25th postoperative day after stoma closure.

Since symptoms, and signs of early postoperative small bowel obstruction can be confused with those of postoperative adynamic ileus, long term conservative follow-up may result in significant intestinal loss. For this reason, it is important not to delay the re-laparotomy decision

Key words: Postoperative complications, intestinal obstruction, appendectomy

Alındığı tarih: 21.06.2011

Kabul tarihi: 06.07.2011

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Arzu Şencan, Turgutlu Devlet Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği Manisa
arzusencan71@yahoo.com

GİRİŞ

Postoperatif ileus karın içi ameliyatları geçiren çocuklarda karşılaşılabilen bir sorundur ve çoğunlukla konservatif gözlem ile düzelmektedir ^(1,2). Ancak, erken dönemde ortaya çıkan postoperatif incebağırsak obstrüksiyonu ender görülür. Cerrahi sonrası ilk 30 gün içinde ortaya çıkar. Patofizyolojisi, tanısı ve tedavisi, bazı yönleri ile postoperatif dönemde ortaya çıkan adinamik ileusdan farklılıklar göstermektedir ⁽³⁻⁵⁾. Olgu, erken postoperatif incebağırsak obstrüksiyonunun, adinamik ileusdan farklılıklarını vurgulamak amacı ile sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

On dört yaşında erkek hasta, karın ağrısı, bulantı-kusma yakınması ile başka bir hastaneye akut karın tanısı ile yatırılıyor. Operasyona alınan hastada perfore gangrenöz apandisit saptanarak appendektomi



Resim 1. Olgunun ayakta direkt karın grafisinde ince barsak obstrüksiyonunu düşündüren seviyeler.



Resim 2. Olgunun relaparatomisinde bağırsakların yer yer nekroza gittiği alanlar görülmektedir.

yapılıyor (patoloji sonucu; perfore gangrenöz apandisit). Preoperatif dönemde çekilen Ayakta Direkt Karın Grafisinde (ADKG) yaygın seviyeleri de olduğu için, operasyonda bağırsaklar, Treitz ligamanına kadar eksplore ediliyor. Ek patoloji gözlenmiyor. Postoperatif 2. gün oral beslenmeye geçiliyor, ancak hasta tolere edemiyor. Aralıklı kusmalar ve karında distansiyon gelişiyor. Bu dönemdeki fizik muayenesinde duyarlılık, defans saptanmıyor. Kontrol ADKG sinde multipl hava-sıvı seviyeleri devam ediyor (Resim 1). Postoperatif 6. ve 7. gün aralıklı az miktarda gaz ve gaita çıkışları oluyor. Ancak, lökosit değerlerinde tedricen bir yükselme olması (10700 u/L'den 18100 u/L çıkıyor) ve hastanın ateşinin de yükselmesi üzerine 7. gün kliniğimize sevk ediliyor.

Hastaya aynı gün intestinal obstrüksiyon öntanısı ile relaparotomi yapıldı. Gözlemde apendiks güdüğü ve çekum sağlandı. Ancak, incebağırsak anslarının büyük bir bölümü birbirine ve peritona yapıştı.

Yapışıklıklar açıldığında bağırsak duvarları arasında hemorajik sıvı göllenmeleri izlendi. İleumun 40-45 cm'lik bölümü yer yer nekrotik ve iskemik görünüyordu. Ayrıca lokalize serozal defektler, eskar dokusu şeklinde kalınlaşmalar ve komşu bağırsak anslarına yapışıklıklar söz konusuydu (Resim 2). 40-45 cm'lik ileal ans rezeke edildi ve Double-Barrel ileostomi açıldı. Postoperatif üçlü antibiyoterapi (Ampisilin sulbaktam + Amikasin sülfat + Ornidazol) uygulandı. Postoperatif fibrinojen, kanama, protrombin zamanı normaldi. Serum total protein 4.92 g/dL olarak belirlendi. Taze donmuş plazma verildi. Vital bulguları stabil seyreden hastanın 15. gün ileostomi ağzından verilen baryum ile pasaj grafisi çekilerek pasajın açık olduğu görüldü ve ileostomisi kapatıldı. Olgu 25. gün şifa ile taburcu edildi.

Çıkarılan bağırsak segmentinin patolojik incelemesinde; makroskopik olarak bağırsağın 17 cm'lik bölümünün belirgin derecede kanamalı olduğu, mikroskopik incelemede mukozal ülserasyonların ve bağırsağın tüm katlarını tutan polimorf nüveli lökosit içeren yangısal infiltrasyon, eritrosit ekstrasvazasyonu ve konjesyon olduğu ve bağırsak duvarının çok incelendiği, tüm serozal yüzeyde peritonit bulgularının olduğu görüldü. Vaskülit lehine bir bulgu yoktu.

TARTIŞMA

Karın içi cerrahi girişimlerden sonra bütün hastalar, değişken bir periyod boyunca ileus tablosu geçirir. Bu periyod cerrahi sürenin uzunluğu, hastada malnütrisyonun varlığı, elektrolit bozukluğunun olup olmaması, eşlik eden pnömoni veya idrar yolu infeksiyonunun var olması gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişir ve genellikle medikal tedavi ve gözlem ile geriler ⁽⁶⁾. Ancak, erken postoperatif incebağırsak obstrüksiyonu (EPİBO), postoperatif ileusdan farklı bir durumdur ve oldukça ender görülür. Andersson ⁽⁷⁾ appendektomi yapılan 245.400 hastalık bir seride, EPİBO insidansını % 0.41 olarak rapor etmiştir.

EPİBO, hasta taburcu olmadan cerrahi sonrası ilk 30 gün içinde ortaya çıkar. Fizyopatolojisi ve tedavi-

si, bazı yönleri ile postoperatif adinamik ileusdan farklılıklar gösterirken, semptom ve bulgularındaki benzerlikler, klinik tablonun ayırıcı tanısını zorlaştırır ⁽¹⁾. EPİBO'lu olgular büyük oranda relaparotomi gerektirir. Mortalite ve morbiditesi son derece yüksektir ^(3,5). Rapor edilen 41 olguluk bir EPİBO serisinde farklı olarak, olguların relaparotomi gereksinimi ve mortalite oranı diğer serilere göre daha düşük bildirilmiştir. Ancak, bu seride hastaların tanı kriterleri non-spesifik ve belirsizlikler içermektedir ⁽⁸⁾. Bu neden ile yazarlar relaparotomi insidansı düşük bulunmuş olabilir. Sunulan olguda relaparotomi gerektirmiş ve önemli derecede bağırsak kaybı ile sonuçlanmıştır.

EPİBO olgularında adinamik ileusa benzer şekilde kramp tarzında karın ağrıları, distansiyon, kusma ve obstipasyon görülebilir. Bazen bu hastalar bizim olgumuzda da olduğu gibi az miktarlarda gaz ve dışkı çıkarabilirler ^(1,4,5,8-11). Bu durum konservatif gözlemin uzun tutulmasına yol açabilir. Bağırsak obstrüksiyonu genellikle relaparatomide ya da otopside doğrulanır ^(5,11). Hastalarda cerrahi girişime bağlı insizyonel ağrının olması ve postoperatif dönemde analjezik olarak özellikle opiyatların kullanılması, ileus tablosunun adinamik ileus olarak değerlendirilmesine neden olabilir. Bu durum, relaparotomi kararı verilmesini geciktirmede önemli bir etken olabilmektedir ^(1,3,5,12). Sunulan olgunun, başlangıçta oral beslenmeyi tolere etmesi, az miktarda gaz ve gaita çıkarması nedeni ile postoperatif adinamik ileus olabileceği düşünülmüş ve konservatif olarak izleme alınmıştır.

EPİBO'nun en sık nedeni adhezyonlardır. Peritoneal kontaminasyon ve infeksiyonun neden olduğu hasarlanma veya operasyon sırasında ekartörlerin oluşturduğu incinmeye bağlı peritoneal yaralanmanın inflamatuvar yanıtı tetiklediği düşünülmektedir ^(4,5,7). Peritoneal kavitede, lökosit, trombosit ve proenflamatuvar sitokinlerin salınması, koagülasyon ve kompleman kaskadının aktive olmasına neden olur. Sonuçta bağırsak ansları arasında fibrinojenden zengin sıvı birikir ve bu sıvı fibrine dönüşür. Fakat normalde yaralanmanın ilk birkaç günü içinde fibrin

yıkılır. Fibrin yıkımı gerçekleşmez ise fibroblastlar matriks içine ilerler ve fibröz adezyonlar oluşur. Bu yüzden fibrinin depolanması ile parçalanması arasındaki denge, erken dönemde adezyon oluşup oluşmaması açısından önemlidir ⁽¹³⁻¹⁶⁾. Peritoneal kontaminasyon, perfore apandisitlerde akut apandisitlere göre daha fazla olduğu için EPİBO riski de daha yüksektir ⁽⁵⁾. Ayrıca karın içi organların inflamatuvar durumlarında intraabdominal basınç artar. Bu artış perfore apandisitlerde, akut apandisitlere göre daha fazla olmaktadır ⁽¹⁷⁾. Bu da bağırsakların kan dolaşımını olumsuz etkileyebilir ve adezyon oluşumunu kolaylaştırabilir. Sunulan olguda, relaparotomide, yaygın adezyonlar ve bağırsak ansları arasında hemorajik sıvıların göllendiği görülmüştür. Adhezyonlara ve olasılıkla artmış intraabdominal basınçla sekonder bağırsağın yaklaşık 45-50 cm'lik bölümünde aralıklı iskemik ve nekrotik alanlar oluşmuş ve incebağırsağın önemli bir bölümünün rezeke edilmesine yol açmıştır. Adhezyonların, operasyonun birinci haftası içinde ortaya çıkmış olması, relaparotomi gerektirmesi ve uzun bir ince bağırsak segmentinin kaybı ile sonuçlanması, bize EPİBO tanısını koydurmuştur. Olayın nasıl ve niçin geliştiği elimizdeki veriler ile tam olarak açıklanamasa da peritoneal kavitedeki fibrin oluşumu ile yıkımı arasındaki dengesizlik ve primer patoloji (perfore gangrenöz apandisit) ile ilişkili olabilir. Ayrıca ilk operasyonda tüm incebağırsakların eksplore edilmiş olması, serum total protein ve albumin düşüklüğü de erken dönemde adhezyon gelişmesini artırıcı bir risk faktörü olarak düşünülebilir.

EPİBO ender olarak antikoagülan tedavi altında olan hastalarda spontan intramural hematomlara bağlı, internal herniasyon ve invaginasyon sonrasında da gelişebilir ^(18,19). Bazen mezenterik ven trombozları da EPİBO'ya benzer klinik tablo oluşturabilir. Mezenterik ven trombozlarında antikoagülan tedavinin erken dönemde başlanması bağırsaklar için yaşamsal önem taşır ⁽²⁰⁾. Bu nedenle ayırıcı tanıda bu patoloji de akla gelmelidir. Sunulan olguda antikoagülan tedavi kullanımı öyküsü yoktur.

Literatürde EPİBO'ya ait yayınlar daha çok erişkinlere ait yayınlardır. Çocukluk çağında EPİBO'ya ait yayınların azlığı, belki de klinik tablonun kayıtlara dinamik ileus veya yalnızca postoperatif ileus şeklinde geçiyor olmasından veya çocukluk çağında erişkinlere göre gerçekten daha ender olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bunu ortaya koyabilmek için karın ameliyatlarından sonra erken dönemde ortaya çıkan obstrüksiyonların ayrı bir perspektifte irdelenmesi önemlidir.

Sonuç olarak, karın içi ameliyatlarından sonra erken postoperatif dönemde gelişen incebağırsak obstrüksiyonu cerrahi sonrası ilk 30 gün içinde ortaya çıkan, fizyopatolojisi, tanısı ve tedavisi postoperatif ileusdan farklılıklar gösteren bir antitedir. Büyük oranda cerrahi tedavi gerektirir. Morbiditesi, mortalitesi yüksektir. Klinik semptom ve bulgular postoperatif dinamik ileus ile karışabildiği için konservatif izlemin uzun tutulması önemli bağırsak kaybı ile sonuçlanabilir. EPİBO olgularında relaparotomi kararını vermede gecikilmemesi önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Filston HC. Other causes of intestinal obstruction, in: O'Neill JA, Rowe MI, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG (eds): *Pediatric Surgery*, 5th Ed, Philadelphia Mosby Year Book 1998, p1215-1222.
2. Janik JS, Ein SH, Filler RM, et al: An assessment of surgical treatment of adhesive small bowel obstruction in infants and children. *J Pediatr Surg* 1981;16:225-235.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3468\(81\)80669-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3468(81)80669-0)
3. Coletti L, Bosart PA. Intestinal obstruction during the early postoperative period. *Arch Surg* 1964;88:774-778.
PMid:14120706
4. Sajja SBS, Schein M. Early postoperative small bowel obstruction. *Br J Surg* 2004;91:683-691.
<http://dx.doi.org/10.1002/bjs.4589>
PMid:15164435
5. Stewart RM, Page CP, Brender J, et al. The incidence and risk of early postoperative small bowel obstruction. A cohort study. *Am J Surg* 1987;154:643-647.
[http://dx.doi.org/10.1016/0002-9610\(87\)90234-0](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9610(87)90234-0)
6. Nadrowski L. Paralytic ileus: recent advances in pathophysiology and treatment. *Curr Surg* 1983;40:260-265.
PMid:6137328
7. Andersson REB. Small bowel obstruction after appendectomy. *Br J Surg* 2001;88:1387-
<http://dx.doi.org/10.1046/j.0007-1323.2001.01869.x>

- PMid:11578297
8. Quatromoni JC, Rosoff L Sr, Halls JM, Yellin AE. Early postoperative small bowel obstruction. *Ann Surg* 1980;191:72-74.
<http://dx.doi.org/10.1097/00000658-198001000-00014>
PMid:7352780 PMCID:1344621
 9. Frykberg ER, Phillips JW. Obstruction of the small bowel in the early postoperative period. *South Med J* 1989;82:169-173.
<http://dx.doi.org/10.1097/00007611-198902000-00006>
PMid:2916141
 10. Pickleman J, Lee RM. The management of patients with suspected early post-operative small bowel obstruction. *Ann Surg* 1989; 216-219.
<http://dx.doi.org/10.1097/00000658-198908000-00013>
PMid:2757422 PMCID:1357831
 11. Sykes PA, Schofield PF. Early postoperative small bowel obstruction. *Br J Surg* 1974;61:594-600.
<http://dx.doi.org/10.1002/bjs.1800610803>
PMid:4851474
 12. Taguchi A, Sharma N, Saleem RM, et al. Selective postoperative inhibition of gastrointestinal opioid receptors. *N Engl J Med* 2001;345:935-940.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoA010564>
PMid:11575284
 13. Dijkstra FR, Nieuwenhuijzen M, Reijnen MMPJ, van Goor H. Recent clinical developments in pathophysiology, epidemiology, diagnosis and treatment of intra-abdominal adhesions. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2000;232:52-59.
PMid:11232493
 14. Holmdahl L, Eriksson E, Eriksson BI, Risberg B. Depression of peritoneal fibrinolysis during operation is a local response to trauma. *Surgery* 1998;123:539-544.
<http://dx.doi.org/10.1067/msy.1998.86984>
PMid:9591006
 15. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, et al. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. *Dig Surg* 2001;18:260-273.
<http://dx.doi.org/10.1159/000050149>
PMid:11528133
 16. Parker MC, Ellis H, Moran BJ, et al. Postoperative adhesions: ten-year follow-up of 12584 patients undergoing lower abdominal surgery. *Dis Colon Rectum* 2001;44:822-830.
<http://dx.doi.org/10.1007/BF02234701>
 17. Bingöl-Koloğlu M, Tanyel FC, Ocal T, et al. Intraabdominal pressure: a parameter helpful for diagnosing and predicting a complicated course in children with appendicitis. *J Pediatr Surg* 2000;35:559-563.
<http://dx.doi.org/10.1053/jpsu.2000.0350559>
 18. Abbas MA, Collins JM, Olden KW, Kelly KA. Spontaneous intramural small bowel hematoma. Clinical presentation and long term outcome. *Arch Surg* 2002;137:306-308.
<http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.137.3.306>
PMid:11888455
 19. Ellozy SH, Haris MT, Baner JJ, et al. Early postoperative small-bowel obstruction: a prospective evaluation of 242 consecutive abdominal operations. *Dis Colon Rectum* 2002;45:1214-1216.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10350-004-6395-6>
 20. Eire PF, Vallejo D, Sastre JL, et al. Mesenteric venous thrombosis after appendectomy in a child: Clinical case and review of the literature. *J Pediatr Surg* 1998;33:1820-1821.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3468\(98\)90295-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3468(98)90295-0)

Plevral efüzyonun ender nedenleri: İki olgu sunumu

The rare causes of pleural effusion: Two case reports

Gülcihan ÖZEK¹, Başak UÇAN², Saniye GİRİT³, Münevver GOŞGÖR², Özgür CARTI¹, Demet CAN³,
Güliden DİNİZ⁴

¹Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji ve Onkoloji Kliniği, ²Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, ³Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Allerji Kliniği, ⁴Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı, İzmir

ÖZET

Efüzyon çoğunlukla akciğerin enfeksiyöz hastalıklarından kaynaklanır ve sıklıkla pnömoni ve tüberkülozla ilişkilidir. Akciğer dışı nedenlere bağlı efüzyon sık değildir. Nefes darlığı ve göğüs ağrısı yakınmasıyla başvuran, pnömoni ve parapnömonik plörezi tanısı alan ve hastalık seyri sırasında malignite saptanan 2 olgu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Çocukluk çağı, plörezi, malignite

ABSTRACT

Pleural effusion in childhood is usually caused by infectious diseases of the lung and generally related with pneumonia and tuberculosis. Effusion due to non-pulmonary factors is not common. We present two cases who referred with dyspnea and chest pain, with clinical diagnosis of pneumonia, in whom malignancies were detected during the course of the illness.

Key words: Childhood, pleurisy, malignancy

Alındığı tarih: 13.07.2011

Kabul tarihi: 22.07.2011

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Saniye Girit, Dr Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir
saniyegulle@mynet.com

GİRİŞ

Çocukluk çağında plevral efüzyon başta pnömoni olmak üzere genellikle akciğerin enfeksiyöz hastalıklarından kaynaklanır. Akciğer dışı nedenlere bağlı plevral efüzyon sık değildir ⁽¹⁾. Erişkinde plevral efüzyon etiyolojisinde ilk üç sırada yer almasına karşın çocuklarda maligniteye bağlı plevral efüzyonlar ender olarak karşımıza çıkar ⁽²⁾.

Akciğerin primer tümörleri çocukluk çağı ve adolesanda çok enderdir. Akciğerin primer tümörleri literatürde olgu sunumlarıyla sınırlı olduğundan sıklığını tahmin etmek zordur. Akciğer kaynaklı tümörlerin ilk başvuru bulguları arasında ateş, hemoptizi, hışıltı, öksürük, göğüs ağrısı, dispne ve plevral efüzyon yer alır ⁽³⁾.

Aşağıda nefes darlığı ve göğüs ağrısı yakınmasıyla

la başvuran, fizik muayenede plevral efüzyon saptanan, izlemlerinde akciğer dışı malignite tanısı alan iki hasta; çocuklarda plevral efüzyon etiyolojisinde maligniteye dikkati çekmek amacıyla sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Olgu I: On dört yaşında kız hasta, nefes darlığı ve göğüs ağrısı yakınması nedeniyle başvurduğu sağlık merkezinde pnömoni ve parapnömonik plörezi ön tanısı almış ve hastanemize sevk edilmişti. Öyküsünde 5-6 aydır çabuk yorulma ve halsizlik yakınmalarının olduğu, son bir haftadır sol omuz ve göğüs ağrısı başladığı, öz ve soygeçmişinde özellik olmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde; ağırlık: 38 kg (10-25 p), boy: 163 cm (90 p), ateş: 36,5°C, KN: 100/dk., solunum sayısı 25/dk. olarak saptandı. Oskültasyonda

sol akciğer orta ve alt zonda solunum sesleri alınmıyordu. Diğer sistem muayenelerinde patoloji saptanmadı. Radyolojik değerlendirmesinde akciğer grafisinde; mediasten sağa itilmiş, sol hemitoraksta hava seviyesi veren opasite, üstte parankimin izlenemediği havalanma artışı, plörezi ve pnömotoraks saptandı (Resim 1). Toraks USG’de sol plevral kavitede aksilla düzeyine kadar devam eden multiseptalı, yoğun içerikli plevral efüzyon (ampiyem?) izlendi. Kalınlığı interkostal aralık düzeyinde 55,4 mm, kostofrenik sinüs düzeyinde 61,5 mm ölçüldü. Laboratuvar incelemesinde lökosit sayısı; 9600/mm³, ESR:79 mm/h, CRP: 5.8 mg/dL olarak bulundu. Torasentez ile alınan plevral mayinin biyokimyasal bulguları eksüda özelliğindedi. Mikroskopik incelemede %52 lenfosit saptandı. Patojen mikroorganizma üremedi.

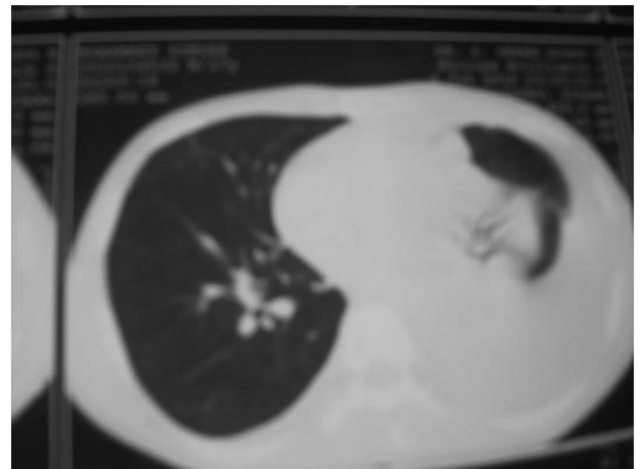
Laboratuvar ve klinik bulgularıyla başlangıçta toplum kökenli pnömoniye sekonder plörezi geliştiği düşünüldü ve tedavi olarak Seftriakson 2 g/gün başlandı. Çocuk cerrahisi kliniği ile konsülte edilen olgunun konsültasyon sonucunda sol akciğer üst bölümde pnömotoraks olduğu ve sol altta seviye veren sıvının “rüptüre olmuş hidatid kist” lehine yorumlanabileceği belirtildi. Radyolojik olarak da perfore kist hidatid olabileceği düşünüldü. Akciğer



Resim 1. Akciğer grafisinde mediasten sağa itilmiş, sol hemitoraksta hava seviyesi veren opasite ve üst kesimde parankimin görülmeyeceği havalanma artışı görülmektedir.

grafisi izlemi ile plevral sıvının artması üzerine torasentez yinelendi ve elde edilen serohemorajik sıvının eksüda vafında olduğu görüldü. Bunun üzerine hastaya tüp torakostomi uygulandı. İzlemede drenaj ve çoklu antibiyotik tedavisine yanıt alınamadı. Radyolojik bulguların düzelmemesi ve akciğer ekspansiyonun sağlanamaması nedeniyle yatışının 20. günü dekortikasyon uygulandı. Patoloji sonucunda plevral kaynaklı “Ewing Sarkom” tanısı konuldu. Kemoterapiye başlanan olgu halen izleminin 6. ayındadır.

Olgu II: On altı yaşında erkek hasta, son bir haftadır nefes darlığı hafif öksürük yakınmasıyla acil servise başvurdu. Üç gün önce başvurduğu sağlık merkezinde pnömoni tanısıyla oral antibiyotik tedavisi başlanan olgunun öz ve soygeçmişinde özellik saptanmadı. Fizik muayenesinde; genel durum orta, ağırlık: 60 kg (50p), boy:175 cm (50-75 p), aksiller ateş 37 derece, solunum sayısı 42/dk., nabız: 98/dk., TA:100/60 mmHg. Oskültasyonda solda solunum sesleri azalmış, kardiyovasküler sistem muayenesi olağan olarak değerlendirildi. Laboratuvar incelemesinde: Hb 4,8 gr/dL, lökosit: 2860/mm³, trombosit: 69000/mm³, PA akciğer grafisinde; sol hemitoraksta diffüz opasite artışı mevcut ve mediastinal yapılarda sağa şift izlendi. Sol ana bronş proksimal kesim, sağ ana bronşa kıyasla ince kalibrasyonlu olup, hava



Resim 2. Bilgisayarlı toraks tomografisinde sol hemitoraksta yaygın plevral sıvı dansitesi, sol üst lobda mediastinal plevraya uzanan plevral kitle lezyonu görülmektedir.

pasajı ile sonlanmakta idi. Bu seviyede obstrüksiyon oluşturan kitlesel lezyon düşünüldü. Toraks BT'de sol hemitoraksta yaygın plevral sıvı, sol üst lobda mediastinal plevraya uzanan plevral kitle lezyonu saptandı (Resim 2). Nefes darlığı nedeniyle acil toraks tüpü takılan olgudan alınan plevral sıvıda yaygın atipik malign hücreler saptandı. Toraks BT eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisinin patolojik incelemesinde malign mezenkimal tümör saptandı. Tümör hücreleri desmin, vimentin ve sarkomerik aktin diffüz pozitif immün reaktivite göstermekteydiler. Periferik yaymasında %10 ve kemik iliği aspirasyon incelemesinde %83 blast saptandı. Tüm bulgular birleştirilerek, kemik iliği tutulumu yapmış evre IV rabdomyosarkom tanısı konuldu. Kemoterapi ve ışın tedavisi alan olgu halen takibinin 10. ayında ve remisyonudadır.

TARTIŞMA

Akciğerin primer tümörleri çocukluk çağı ve adolesanda çok enderdir. En sık görülenleri bronşiyal adenom ve karsinoid tümördür, ancak inflamatuvar psödötümör ve metastatik kanserler de azımsanmayacak oranda görülebilir ⁽⁴⁾.

Çocukluk çağında akciğer kaynaklı malignitelerin bulguları pnömoniye benzer. Ateş, hemoptizi, hışıltı, öksürük, göğüs ağrısı, dispne ve plevral efüzyonla prezente olabilir ve sıklıkla başlangıçta pnömoni gibi tedavi edilebilir ⁽⁵⁾. Olgularımız da öncelikle pnömoni olarak değerlendirilmiştir.

Çocukluk çağında plevral efüzyonların en sık nedeni bakteriyel pnömonidir. Bundan sonra sırasıyla kalp yetmezliği, romatolojik hastalıklar ve metastatik intratorasik maligniteler gelir ⁽⁶⁾. Genelde akciğerin primer infeksiyonlarına, batın veya mediasteninin inflamatuvar hastalıklarına eşlik eder ⁽⁷⁾. Oluşum mekanizmasına ışık tutması açısından plevral sıvının eksüda-transüda şeklinde ayırt edilmesi önemlidir. Eğer sıvı eksüda ise, etiyolojik hastalığın tanısı için eksüdatif sıvıdan yola çıkılarak tanı sürecini başlatmak ve buna uygun tedavi yapmak gerekir. Aksine

sıvı transüda niteliğinde ise neden genellikle sistemik hastalığa bağlıdır ⁽⁸⁾. İnfeksiyonlar, maligniteler, romatolojik hastalıklar eksüdaya neden olur. Plevral sıvıdaki hücrelerin %50'sinden fazlası lenfosit ise bu durum etiyolojinin kronik seyirli olduğunu gösterir. Tüberküloz plörezi veya malign plevral sıvı bu özelliklere sahip olabilir. Sıvının hemorajik vasıfta olması malign plevral patoloji düşündürmelidir ^(9,10). İlk olgumuzda lenfosit hâkimiyeti vardı ve sıvı hafif hemorajikti. Ancak, mikroskopisinde malign hücre gözlenmemiştir. Dekortikasyon sonrası patoloji raporuna göre tanı konulabilmisti. İkinci olgumuzda ise plevral sıvının hemorajik olması yanı sıra sıvı yaymasında ve patolojik incelemesinde yaygın mezotel hücresi ve atipik hücreler görülmüştü. Sonuç olarak, biyopsi ile kesin patolojik tanısı konuldu.

Çocukluk çağında plevral efüzyon ile başvuran olgularda infeksiyon ve enflamasyon ön planda düşünülmesine rağmen, özellikle tedaviye yanıt alınmadığında malignitenin düşünülmesi gereklidir. Sıvı analizinin iyi yapılması, hemorajik sıvılarda dikkatli olunması gereklidir. Plevral efüzyon tanısında ultrasonografi ve akciğer grafisi yeterlidir, ancak karmaşık olgularda toraks tomografisi daha detaylı bilgi edinmemizi, özellikle malignitelerde solid tümörü görmemizi sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Light RW. Diagnostic principles in pleural disease. *Eur Respir J* 1997;10:476-81. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.97.10020476> PMID:9042652
2. Miserocchi G. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *Eur Respir J* 1997;10:219-25. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.97.10010219> PMID:9032518
3. Metintaş M, Özdemir N, Işıksoy S, et al. CT-guided pleural needle biopsy in the diagnosis of malignant mesothelioma. *J Comput Assist Tomog* 1995;19:370-4. <http://dx.doi.org/10.1097/00004728-199505000-00006>
4. Hamm H, Light RW. Parapneumonic effusion and empyema. *Eur Respir J* 1997;10:1150-56. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.97.10051150> PMID:9163661
5. Light WR, Broaddus VC: Pneumothorax. In: Murray JF, Nadel JA, eds. Textbook of respiratory medicine, Vol 2.4rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000: 2043-2060.

6. Ferrer J. Pleural tuberculosis. *Eur Respir J* 1997;10:942-7. PMID:9150338
7. Şenyiğit A, Işık B, Coşkunsel N, Anık H, Özbay B, Topçu F. 305 Plevral efüzyonlu vakanın incelenmesi. *Solunum Hastalıkları* 1996;7(3):395-404.
8. Picard E, Joseph L, Goldberg S, Mimouni FB, Deeb M, Kleid D, Raveh D. Predictive factors of morbidity in childhood parapneumonic effusion-associated pneumonia: a retrospective study. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(9):840-3. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e3181dd1fc4> PMID:20386141
9. Laaksonen E, Silvasti S, Hakala T. Right-sided Bochdalek hernia in an adult: a case report. *J Med Case Reports* 2009;23(3):9291. <http://dx.doi.org/10.1186/1752-1947-3-9291> PMID:20062780 PMCID:2803814
10. Proesmans M, De Boeck K. Clinical practice: treatment of childhood empyema. *Eur J Pediatr* 2009;168(6):639-45. <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-009-0929-9> PMID:19238438

3-Metilkrotonilglisinüri tanılı bir yenidoğan olgusu

A Newborn with 3 methylcrotonylglysinuria

Şebnem ÇALKAVUR, Özgür OLUKMAN, Fatma KAYA KILIÇ, Sinem KAHVECİ ÇELİK, Hasan AĞIN, Filiz GÖKASLAN, Füsün ATLIHAN, Aycan ÜNALP

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

ÖZET

3-Metilkrotonilglisinüri (3-MKG); 3-Metilkrotonil-KoA-Karboksilaz eksikliğine bağlı gelişen, otozomal resesif geçişli, doğumsal bir metabolizma hastalığıdır. Klinik bulgular oldukça değişkendir. Yenidoğan döneminde asidoz, hipotoni ve konvülsiyonla seyreden olguların yanı sıra rutin tetkikler sırasında tanı alan asemptomatik olgular da bildirilmiştir. Olgumuz postnatal 2. gününde emmeme ve ateş yakınmalarıyla başvuran ve sepsis ön tanısıyla yatırılan bir yenidoğandı. Mikst asidozu, derin apneleri ve jeneralize tonik nöbetleri gelişince mekanik ventilatörde izlendi. Ebeveynleri arasında akraba evliliği olması nedeniyle istenen Tandem kütle spektrofotometrisinde (Tandem-MS) 3-hidroksiizovalerikarnitin artışı saptandı. İdrar organik asit incelemeğindeyse 3-hidroksiizovalerik asit ve 3-metilkrotonilglisin atılımının yüksek olduğu görüldü. Eşzamanlı plazma total ve serbest karnitin düzeyleri ölçülemeyecek kadar düşüktü. İzleminde epileptik nöbetleri tüm antiepileptiklere direnç gösterip, ancak levetirasetamla kontrol altına alınabildi. Bu makalede yenidoğan döneminde hipotoni ve dirençli konvülsiyonlarla gelen infantlarda 3-MKG'nin akılda bulundurulmasına dikkat çekilmek istenmiştir. Ayrıca yenidoğan döneminde kullanımıyla ilgili verilerin henüz yetersiz olduğu yeni kuşak antikonvülzanlardan levetirasetamın dirençli neonatal konvülsiyondaki etkinliği hakkındaki sınırlı deneyimimiz paylaşılacak istenmiştir.

Anahtar kelimeler: 3-Metilkrotonilglisinüri (3-MKG), yenidoğan, infant, dirençli konvülsiyon, levetirasetam

ABSTRACT

3-Methylcrotonylglycinuria (3-MCG) is an autosomal recessively inherited congenital metabolic disease caused by the deficiency of the enzyme 3-methylcrotonyl-CoA-carboxylase. Clinical signs vary from newborns presenting with seizures, hypotonia and acidosis to asymptomatic cases diagnosed during routine laboratory investigations. Our case was a newborn hospitalized on his second day of life because of poor sucking and fever with the preliminary diagnosis of early neonatal sepsis. He developed mixed acidosis, apnea, generalized tonic seizures and required mechanical ventilation. Because of his parents' consanguineous marriage we performed his Tandem MS examination which revealed elevated 3-hydroxyisovalerylcarnitine plasma levels. Besides, his urinary 3-hydroxyisovaleric acid and 3-methylcrotonylglycine output was markedly high. However he had undetectable plasma total and free carnitine levels. His seizures were refractory to all antiepileptic drugs but they were controlled with levetiracetam. In this article we would like to remind the clinicians that they should not discard the potential diagnosis of 3-MCG in newborns presenting with hypotonia and intractable seizures. Also we would like to share our limited experience with levetiracetam, a new generation antiepileptic drug effective in intractable seizures of newborns.

Key words: 3-Methylcrotonylglysinuria (3-MCG), newborn, infant, intractable seizures, levetiracetam

Alındığı tarih: 18.07.2011

Kabul tarihi: 26.07.2011

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Şebnem Çalkavur, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir
sebnemcalkavur@yahoo.com

GİRİŞ

3-Metilkrotonilglisinüri (3-MKG) lösin metabolizmasında 4. aşamada rol oynayan biyotin bağımlı bir enzim olan 3-Metil krotonil-CoA-Karboksilaz eksikliğine bağlı gelişen, otozomal resesif geçişli, ender bir doğumsal metabolizma hastalığıdır. Klinik fenotip oldukça değişken olup, yenidoğan döneminde ağır hipotoni ve konvülsiyonla seyreden olguların yanı sıra çocukluk ve adolesan çağında rutin metabolik incelemelerde anormal metabolitlerin saptanması ile tanı alan asemptomatik olgular da bildirilmiştir ^(1,2). 3-Metil krotonil-CoA-Karboksilaz eksikliği, alfa ve beta alt birimlerini kodlayan MCCA ve MCCB genlerinin mutasyonu sonucu oluşur. Her iki gende bir çok mutasyon tanımlanmıştır. Periferik kanda lökositlerde ya da deri fibroblast kültürlerinde enzim aktivitesinin eksikliği gösterilebilir. Tanı idrarda artmış 3-hidroksiizovalerik asit ve 3-metilkrotonilglisin atılımının gösterilmesi ile konur. Ayrıca Tandem kütle spektrofotometrisinde kuru kan damlası ya da plazmada 3-hidroksi izovaleril karnitin varlığı tipiktir. Plazmada total ve serbest karnitin dikkat çekici derecede düşüktür ^(3,4). Hastalar genellikle intravenöz sıvı ve proteinden fakir diyet ile izlenir. Bazı hastalarda Glisin, L-Karnitin (p.o.) ve biyotinden yarar sağlanır. Yenidoğanda konvülsiyon ve ağır hipotoniyle başlayan erken başlangıçlı formların prognozu kötüdür ^(5,6,7).

Her dört ya da beş evlilikten birinin akrabalar arasında yapıldığı ülkemizde daha sık rastladığımız doğumsal metabolik hastalıklardan ağır form bir 3-MKG olgusu burada sunulmuştur.

OLGU

Yirmibir yaşında, guatr hastalığı olan annenin, 2. gebeliğinden, vajinal yolla, 3680 g doğan erkek bebek postnatal 2. gününde emmeme ve ateş yakınmalarıyla yatırıldı. Anne-baba arasında 1. derece kuzen evliliği mevcut olan hastanın üç yaşında yaşayan kız kardeşinin tümüyle sağlıklı olduğu öğrenildi.

Geliş muayenesinde belirgin hipotonisite ve yenidoğan reflekslerinde azalma dışında özellik yoktu. Rutin laboratuvar tetkikleri ve lomber ponksiyonu normal olan hastaya erken sepsis ön tanısıyla ikili antibiyoterapi başlandı. Hastanın oral beslenmesi kesildi ve Total Parenteral Nutrisyon (TPN) desteği sağlandı. İzleminde mikst asidozla uyumlu kan gazları olan ve derin apneleri gelişen hasta entübe edilerek mekanik ventilatörde izlenmeye başlandı. Kan, idrar ve beyin omurilik sıvısı kültürlerinin hiçbirinde üreme olmayıp, kan amonyak düzeyleri normal sınırlardaydı.

Günlük bakımları sırasında terli ayak kokusuna benzer kötü kokulu idrarı olan, metabolik asidozu devam eden, sepsis tedavisine rağmen hipotonisi düzelmeyen ve jeneralize tonik nöbetleri başlayan hastanın ebeveynleri arasında akraba evliliği de olması göz önünde bulundurularak olası bir doğumsal metabolizma hastalığını ekarte etmek amacıyla Tandem kütle spektrofotometrisi (Tandem-MS) istendi. Bu sırada TPN ile almakta olduğu protein tamamen kesildi. Yalnızca lipid ve yüksek konsantrasyonda glukoz desteğine devam edildi. Jeneralize tonik vasıflı nöbetlerine sırasıyla fenitoin, fenobarbital ve midazolam ile müdahale edildi. Çekilen transfontanel ultrasonografisinde korpus kallozum agenezisi saptandı. Elektroensefalografisinde (EEG) ise burst supresyon paterni olduğu görüldü. Tandem-MS değerlendirmesinde kuru kan damlasında 3-hidroksiizovaleril karnitin varlığının saptanması üzerine istenen idrar organik asit incelemesinde 3-hidroksiizovalerik asit ve 3-metilkrotonilglisin atılımının aşırı yüksek olduğu saptandı. Eşzamanlı bakılan plazma total ve serbest karnitin düzeyleri ise ölçülemeyecek kadar düşüktü. Bu bulgularla 3-MKG tanısı alan hastaya 175 mg/kg/g glisin, 100 mg/kg/g karnitin ve 10 mg/kg/g biyotin desteği başlandı.

Nöbet aktivitesi ikili antiepileptik (fenobarbital+ fenitoin) tedaviyle kontrol altına alındıktan sonra yüksek enerjili beslenme (orogastrik yolla adapte formül, Basic-P, MSUD-1 karışımı; IV yüksek konsantrasyonda dekstroz ve 1 g/kg/gün lipid solüsyonu)

başlandı. Protein kısıtlamasından sonra metabolik asidozu hızla düzeldi. Karnitin desteğinin ardından plazma serbest ve total karnitin düzeyleri normale döndü. İdrarda 3-hidroksiizovalerik asit ve 3-metil-krotonilglisin atılımı azaldı. Ancak, izleminin 45. gününde *Stenotrophomonas maltophilia*'nın etken olduğu bir nozokomiyal sepsis atağı geçiren ve uygun destek tedaviyle düzelen hastanın nöbet aktivitesi yineledi. Daha önceki nöbetlerle kıyaslandığında vasıf değiştirip miyoklonik özellik kazanan yeni nöbetleri oldukça dirençli seyretti. Çekilen kontrol EEG'sinde burst supresyon paterninin devam ettiği görüldü. ACTH ve topiramid dahil tüm antiepileptiklere dirençli nöbetler ancak levitirasetamın 30 mg/kg/gün 3 dozda önce intravenöz, ardından oral kullanımıyla kontrol altına alınabildi. Halen izleminin 137. gününde büyüme gelişmesi yetersiz ve mikrosefalik olan hastanın motor gelişim basamakları tümüyle geri olup, çocuk yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilatör desteğinde, fizik tedavi - rehabilitasyon programıyla izlenmektedir.

TARTIŞMA

3-MKG'nin klinik bulguları heterojen olup, genotip-fenotip arasında bir korelasyon yoktur. Genişletilmiş yenidoğan taramalarının ardından hastalığın sıklığının oldukça yüksek olduğu fark edilmiştir. Özellikle Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya gibi coğrafyalarda 1:36.000-40.000 oranıyla en sık rastlanan organik asidüri olduğu ortaya çıkmıştır ^(1,4,8). Yüksek insidans ancak göreceli düşük klinik penetrans özelliğinden dolayı pek çok hasta asemptomatik veya oligosemptomatik olup, erken yaşlarda tanınamayabilirler. Semptomatik hastalar ya yenidoğan döneminde ya da daha sonra çocukluk çağında akut ensefalopati ve metabolik krizle başvurur. Bizim hastamız da yaşamının 2. gününde emme ve ateş nedeni ile yatırılmıştır. Çoğu kez infeksiyonlar, aşılama ya da proteinden zengin beslenme sonrası oluşan bu metabolik krizler sırasında hipoglisemi, metabolik asidoz ve ılımlı hiperamonyemi gibi

Reye-benzeri sendrom bulguları mevcuttur ⁽⁹⁾. Sütçocukluğunda beslenme güçlüğü, kilo alamama, kusma, huzursuzluk, hipotoni ve koma gibi bulgular daha çok ek besinlere geçildikten sonra ortaya çıkar. Bazı olgularda yineleyen konvülziyonlar mikrosefali ve psikomotor geriliğe yol açabilir. Hastalığın geç başlayan formunda hipotoni, konvülziyon, psikomotor gerilik, hemiparezi, lökodistrofi bulguları, kardiyomiyopati ve kas güçsüzlüğü görülebilir ⁽¹⁰⁾.

Yenidoğanda klinik tablo ağır hipotoni ve yaşamın ilk gününden başlayan durdurulamayan konvülziyonlar şeklinde olabilir. Bu hastaların prognozları da son derece kötü olup, nörogelişimsel gecikme, kalıcı nöronal hasar ve ölüm kaçınılmazdır. Olgumuzda da hipotoni ve dirençli konvülziyonlar gözlemlendi ve nörogelişimsel gecikme çok belirgindi. Bannwart ve ark.'nın 1992 yılında ⁽¹¹⁾, Lehnert ve ark.'nın 1996 yılında ⁽¹²⁾ bildirdikleri izole biotin dirençli 3-MKG tanılı yenidoğan olgularında nöbetler dirençle seyretmiş ve hastalar erken infantil dönemde kaybedilmişlerdir. Murayama⁽¹³⁾ ve Steen'in⁽¹⁴⁾ bildirimlerinde ise yenidoğan dönemini ağır nörolojik bulgularla geçiren ve yaşamda kalabilmiş olgularda değişen derecelerde kalıcı mental ve motor retardasyon bulguları tanımlanmıştır. Bizim hastamızda da yenidoğan döneminde başlayan dirençli nöbetler erken tanı ve tedavi yaklaşımlarıyla stabilize edilmiş, ancak sütçocukluğu döneminde araya giren infeksiyon atağının ardından kötüleşerek nöbet aktivitesi yeniden başlamıştı. Üstelik nöbet karakteri tümüyle değişerek miyoklonik vasıf kazanmış ve ACTH dahil tüm antiepileptiklere dirençli status epileptikus atakları haline döndükten sonra ancak levitirasetamla kontrol altına alınabilmişti. Bu yeni antiepileptik ilacın yenidoğanda dirençli konvülziyonlarda başarıyla kullanımı hakkında son beş yıldır veriler mevcuttur. Shoemaker ve Rotenberg yaşları bir gün ile 3 ay arasındaki fenobarbital, difenilhidantoin ve diazepama refrakter konvülziyonu olan 10 hastaya oral levitirasetam tedavisi vermiş ve yaşayan 7 hastada nöbetleri monoterapi ile tam olarak kontrol altına almışlardır ⁽¹⁵⁾. Frost ve Ritter, yenidoğanları da içine alan çalışmalarında, 20

infantın 11'inde oral levetirasetam ile konvülsiyon sıklığında %50 azalma saptamışlardır ⁽¹⁶⁾. Fürwentsches ve ark.'nın bir çalışmasında, 30 hafta ve 2000 g üzerinde, standart antiepileptiklere dirençli 6 yenidoğanda, oral levetirasetamı tercih etmiş ve ciddi yan etki gözlenmeksizin beş hastada tam yanıt almışlardır ⁽¹⁷⁾. Bizim hastamızın da levetirasetam tedavisine yüz güldürücü yanıt olsa da izlemi boyunca progresif nörolojik bozulmasına engel olunamadı ve yaşına uygun motor-mental gelişim basamaklarını yakalaması sağlanamadı.

Sonuç olarak, yenidoğan döneminde hipotoni ve dirençli konvülsiyonlarla gelen, rutin laboratuvar bulgularında metabolik asidozu bulunan, anne baba arasında akrabalık öyküsü olan hastalarda metabolik hastalıkların her türlü bulgu ile birlikteliği göz önünde bulundurulmalı ve şüphelenilen her durumda tarama tetkikleri acil olarak istenmelidir. Bu durum özellikle 3-MKG gibi heterojen klinik bulguları olan bir hastalıkta daha da büyük önem taşır. Ayrıca erken tanı ve tedavi uygulamalarına rağmen, klinik tablonun ağır seyredediği 3-MKG'li yenidoğan olgularında dirençli nöbetlerin tedavisinde levetirasetamın oldukça etkili bir tedavi seçeneği olabileceği de akıldan bulundurulmalıdır.

Tebliğ olarak sunulduğu yer:

Uluslararası Metabolik Hastalıklar Kongresi 2011 Çeşme'de poster tebliği olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. M. Esther Gallardo, Lourdes R. Desviat, Jose M. Rodriguez, Jorge Esparza-Gordillo, Celia Perez-Cerda, Belen Perez, Pilar Rodriguez-Pombo, Olga Criado, Raul Sanz, D. Holmes Morton, K. Michael Gibson, Thuy P. Le Antonia Ribes, Santiago Rodriguez de Cordoba, Magdalena Ugarte, and Miguel A. Penalva. The Molecular Basis of 3-Methylcrotonylglycinuria, a Disorder of Leucine Catabolism. *Am J Hum Genet* 2001;68(2):334-346. PMID:11170888 PMCID:1235267
2. Koeberl DD, Millington DS, Smith WE, Weavil SD, Muenzer J, McCandless SE, Kishnani PS, McDonald MT, Chaing S, Boney A, Moore E, Frazier DM. Evaluation of 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency detected by tandem mass spectrometry newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2003;26(1):25-35. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1024015227863> PMID:12872837
3. Van Hove JL, Rutledge SL, Nada MA, Kahler SG, Millington DS. 3-Hydroxyisovalerylcamitine in 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 1995;18(5):592-601. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02436004> PMID:8598640
4. Baumgartner MR. Molecular mechanism of dominant expression in 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2005;28(3):301-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s10545-005-7054-3> PMID:15868465
5. Rutledge SL, Berry GT, Stanley CA, van Hove JL, Millington D. Glycine and L-carnitine therapy in 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 1995;18(3):299-305. <http://dx.doi.org/10.1007/BF00710419> PMID:7474896
6. Friebe D, von der Hagen M, Baumgartner ER, Fowler B, Hahn G, Feyh P, Heubner G, Baumgartner MR, Hoffmann GF. The first case of 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase (MCC) deficiency responsive to biotin. *Neuropediatrics* 2006;37(2):72-8. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2006-924024> PMID:16773504
7. Bartlett K, Ng H, Leonard JV. A combined defect of three mitochondrial carboxylases presenting as biotin-responsive 3-methylcrotonyl glycinuria and 3-hydroxyisovaleric aciduria. *Clin Chim Acta* 1980;100(2):183-6. [http://dx.doi.org/10.1016/0009-8981\(80\)90081-9](http://dx.doi.org/10.1016/0009-8981(80)90081-9)
8. Arnold GL, Koeberl DD, Matern D, Barshop B, Braverman N, Burton B, Cederbaum S, Fiegenbaum A, Garganta C, Gibson J, Goodman SI, Harding C, Kahler S, Kronn D, Longo N. A Delphi-based consensus clinical practice protocol for the diagnosis and management of 3-methylcrotonyl CoA carboxylase deficiency. *Mol Genet Metab* 2008;93(4):363-70. Epub 2007 Dec 21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2007.11.002> PMID:18155630
9. Layward EM, Tanner MS, Pollitt RJ, Bartlett K. Isolated biotin-resistant 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency presenting as a Reye syndrome-like illness. *J Inherit Metab Dis* 1989;12(3):339-40. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01799234> PMID:2515383
10. Eminoglu FT, Ozcelik AA, Okur I, Tumer L, Biberoglu G, Demir E, Hasanoglu A, Baumgartner MR. 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: phenotypic variability in a family. *J Child Neurol* 2009;24(4):478-81. <http://dx.doi.org/10.1177/0883073808324536> PMID:19339287
11. Bannwart C, Wermuth B, Baumgartner R, Suormala T, Weismann UN. Isolated biotin-resistant deficiency of 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase presenting as a clinically severe form in a newborn with fatal outcome. *J Inherit Metab Dis* 1992;15(6):863-8. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01800223> PMID:1293382

12. Lehnert W, Niederhoff H, Suormala T, Baumgartner ER. Isolated biotin-resistant 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: long-term outcome in a case with neonatal onset. *Eur J Pediatr* 1996;155(7):568-72. PMID:8831079
13. Murayama K, Kimura M, Yamaguchi S, Shinka T, Kodama K. Isolated 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency in a 15-year-old girl. *Brain Dev* 1997;19(4):303-5. [http://dx.doi.org/10.1016/S0387-7604\(97\)86920-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0387-7604(97)86920-3)
14. Steen C, Baumgartner ER, Duran M, Lehnert W, Suormala T, Fingerhut R, Stehn M, Kohlschütter A. Metabolic stroke in isolated 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. *Eur J Pediatr* 1999;158(9):730-3. <http://dx.doi.org/10.1007/s004310051189> PMID:10485305
15. Shoemaker MT, Rotenberg JS. Levetiracetam in the treatment of neonatal seizures. *J Chil Neurol* 2007;22(1):95-98. <http://dx.doi.org/10.1177/0883073807299973> PMID:17608315
16. Frost MD, Gustafson MC, Ritter FJ. Use of levetiracetam in children under 2 years of age. *Epilepsia* 2002;43(7):57.
17. Fürwentsches A, Bussmann C, Ramantani G, Ebinger F, Philippi H, Pöschl J et al. Levetiracetam in the treatment of neonatal seizures: A pilot study. *Seizure* 2010;19(3):185-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2010.01.003> PMID:20133173

Metil malonik asidemili bir yenidoğan olgusu

A neonatal case with methylmalonic acidemia

Özgür OLUKMAN, Şebnem ÇALKAVUR, Filiz GÖKASLAN, Fatma KAYA KILIÇ, Yasemin ONURSAL, Füsün ATLIHAN

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Kliniği, İzmir

ÖZET

Metil Malonik Asidemi (MMA), metil malonik asitin plazmada birikimi ve idrardan atılımının artmasıyla sonuçlanan doğuştan metabolik bir acildir. Belirtilerin başlangıcı yenidoğan döneminden erişkin dönemine kadar olabilir. Sıklıkla akut ve ölümcül olup, bazen daha büyük çocuklarda kronik şekilde görülebilir. Türkiye’deki sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Öyküsünde akraba evliliği olan hastalarda, klinik bulgu ve semptomların varlığında tarama tetkikleri acil olarak istenmelidir. Bu yazıda, sarılık yakınmasıyla postnatal 5. günde başvuran, izlemde metabolik asidoz ve hiperamonyemi tespit edilen MMA’li bir yenidoğan olgusu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Metil malonik asidemi, MMA, metabolik acil, metabolik asidoz, akraba evliliği, yenidoğan tarama testleri

ABSTRACT

Methyl malonic acidemia (MMA) is an inborn error of metabolism that results in the accumulation of methylmalonic acid in blood and increased excretion in the urine. Onset of the manifestations ranges from the neonatal period to adulthood. It may present as an acute and fatal condition in infancy, occasionally in a more chronic form in older children. The frequency is unknown in Turkey. In the presence of clinical signs and symptoms in patients with a history of consanguineous marriages, screening tests should promptly be requested. In this paper, we report a case of newborn who had admitted on his 5th day of life with complaint of jaundice and who developed metabolic acidosis and hyperammonemia on his follow-up.

Key words: Methylmalonic acidemia, MMA, metabolic emergency, metabolic acidosis, consanguineous marriage, neonatal screening tests

Alındığı tarih: 19.07.2011

Kabul tarihi: 21.07.2011

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Şebnem Çalkavur, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Kliniği, İzmir
sebnemcalkavur@yahoo.com

GİRİŞ

Açıklanamayan metabolik asidozu ve baz açığı olan tüm bebek ve çocuklarda ayırıcı tanıda organik asidemiler düşünülmelidir ⁽¹⁾. Metil Malonik Asidemi (MMA), organik asidemiler içinde en sık olarak görülmekte ve metilmalonil-CoA’nın süksinil-CoA’ya dönüşümündeki bozukluk sonucu ortaya çıkmaktadır ⁽¹⁻⁸⁾. Metilmalonil-CoA-mutaz enzimi veya bu enzimin ko-faktörü olan adenosil kobalamin’in uptake, transport veya sentezinde bozukluklar söz konusudur ⁽²⁾. Sonuç olarak, kanda metil malonik asit birikmekte

ve idrarda atılımı artmaktadır. Kanda biriken metil malonik asit santral sinir sistemi, kemik iliği ve böbreklerde toksik etkiye neden olmaktadır ^(1,2). Amerika Birleşik Devletleri’nde 48.000, İtalya’da 115.000 ve Almanya’da ise 169.000 canlı doğumda bir oranda, etkilenen yenidoğan olduğu bildirilmektedir ⁽³⁾. Türkiye’deki sıklığı ise tam olarak bilinmemekte, ancak akraba evliliklerinin yüksek olduğu düşünüldüğünde çok daha fazla olabileceği tahmin edilmektedir. Otozomal resesif geçiş özelliği gösteren MMA’nın hafif ve ağır şekilleri bulunmaktadır.

Yenidoğan döneminde etkilenen bebeklerde

doğum sonrası ilk birkaç günde kusma, solunum sıkıntısı, beslenme sorunları, letarji ve tedavi edilmediğinde ölümlerle sonuçlanan ağır ketoasidoz görülür ⁽¹⁾. Hafif gidişli MMA ise hastalığın en sık görülen şekli olup, daha büyük çocuklarda görülür ⁽¹⁻³⁾. Bu formda kan ve idrar metil malonik asit düzeyleri hafif forma göre daha düşüktür ayrıca çocukların büyüme ve gelişmeleri de normal sınırlardadır.

Burada metil malonik asidemi tanısı almış bir yenidoğan olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Yirmi yedi yaşındaki sağlıklı annenin 5. gebeliğinden, 39. gestasyon haftasında, C/S ile 2960 g doğan erkek olgu, 5. gününde sarılık nedeniyle hastanemize başvurdu. Ölçülen total bilirubin değerinin 17,6 mg/dL saptanması üzerine indirekt hiperbilirubinemi tanısıyla yatırıldı. Birinci derece kuzen evliliği ve yenidoğan döneminde sarılık nedeniyle ilk hafta içerisinde kaybedilen 2 kardeş öyküsü mevcuttu. İkteri ve batın bombeliği dışında sistem muayeneleri olağandı. Rutin laboratuvar tetkiklerinde özellik olmayan hastanın izleminin 2. gününde hipotonisitesi, kutis marmoratusu ve kusmaları gelişti. Beslenmesi kesilen hastanın, kan gazında metabolik asidozu olması ve yüklü aile öyküsü nedeniyle metabolik hastalık düşünülerek gönderilen kan amonyak değeri (396 µg/dl) yüksek saptandı. Tandem kütle spektrofotometrisi istendi. Yenidoğanın erken sepsisine yönelik ikili antibiyoterapinin yanı sıra yüksek amonyak değerini kontrol altına almak amacıyla oral sodyum benzoat tedavisi başlanarak, proteinden fakir, lipid ve glukozdan zengin total parenteral beslenme başlandı. Ek anomaliler açısından yapılan transfontanel ultrasonografisinde her iki serebral hemisferde periventriküler beyaz cevherde ekojenite artışı, batın ultrasonografisinde bilateral çift toplayıcı sistem saptandı. Ekokardiyografik incelemesi ve göz dibi bakışı olağandı.

Olgunun Tandem kütle spektrofotometrisinde C3, C3/C2, C3/C16, C3/metionin değerleri yüksek bulun-

duğundan organik asidemi şüphesi ile idrar organik asid analizi yapıldı. İdrar organik asid analizinde 3-OH propiyonat, metil sitrat, 3-OH izovalerat ve metil malonat başta olmak üzere 2-OH izovalerat, 2-metil 3-OH bütirat, 2- metil 3-OH valerat gibi propiyonil KoA metabolitlerinin arttığı, MMA ile uyumlu profil saptandı. Metil malonil KoA mutaz eksikliği ya da kobalamin ko-faktör metabolizmasında primer bir defekt olabileceği düşünüldü. Hastada kobalamin düzeyi çalıştırılmadı. Erken ve ağır kliniği ve erken kardeş ölümleri nedeniyle daha öncelikli olarak metil malonil-CoA-mutaz eksikliği düşünüldü. Hastaya karnitin 100 mg/kg/gün ve B12 vitamini 1mg/gün başlandı. Beslenmesi 0.5g/kg/gün proteini kısıtlı, glikoz ve lipid içeriği yüksek total parenteral beslenme olarak düzenlendi.

Başlanan tedavi sonrasında, hastanın asidozunda düzelme ve amonyak değerlerinde normale dönüş saptansa da, hipotonisitesi giderek artan hasta solunum yetersizliği nedeniyle entübe edilerek mekanik ventilatör izlemine alındı. İlerleyen dönemde nötropeni ve trombositopenisi de gelişen, CRP artışı olan hastanın yine amonyak düzeylerinde yükselme ve asidozu gelişti. İV sodyum benzoat 125 mg/kg/gün başlandı. Geniş spektrumlu ikili antibiyotik tedavisine ek antifungal tedavi verildi. Ancak, uygulanan agresif tedaviye rağmen acinetobacter sepsisi nedeniyle hasta izleminin 35. gününde kaybedildi.

TARTIŞMA

MMA otozomal resesif geçiş özelliği gösteren doğuştan metabolik bir acildir ⁽¹⁻³⁾. Olgumuzun öyküsünde de birinci derece kuzen evliliği mevcuttu. Hastalık ile ilgili olarak bazı kromozomal mutasyonlar tanımlanmıştır ^(3,4). Çeşitli enzimlerin eksikliği sonucunda ortaya çıkan MMA'nın 3 tipi tanımlanmıştır. Tip 1 MMA metil malonil co-enzim A mutaz, tip 2 MMA adenoil-CoA B12 ve tip 3 MMA ise rasemaz enzim eksikliği nedeniyle ortaya çıkar ⁽¹⁾. Kobalaminin aktif şekli olan adenoil kobalamin, metilmalonil-CoA-mutaz enziminin ko-faktörüdür. Metil malonil-

COA-mutaz ya da bunun ko-faktörü olan adenoil kobalamin eksikliği de MMA'ye yol açar. Olgumuzda kobalamin düzeyi çalıştırılmamış, erken ve ağır kliniği ve erken kardeş ölümleri nedeniyle daha öncelikli olarak metil malonil-CoA-mutaz eksikliği düşünülmüştü.

Hastalığın kliniği çok ağır infantil hastalardan asemptomatik erişkinlere dek değişen geniş bir klinik spektrumda gözlenir ⁽¹⁻³⁾. Şiddetli formlarda, letarji, beslenme sorunları, kusma, asidoza bağlı taşipne ve hipotoni gelişir ve ilk hafta içerisinde hızla koma ve tedavi edilmezse ölüm ile sonuçlanır. Olgumuzun kliniği de şiddetli form ile uyumluydu. İlk atak sonrası yaşayan infantlarda yüksek proteinli besin alımı sonrası ya da infeksiyon gibi katabolik bir durum söz konusu olduğunda akut metabolik epizodlar gelişebilir ^(2,5). Akut ataklar arasında hastanın sıklıkla hipotonisi devam eder ve beslenme güçlüğü nedeniyle halsizlik ve kilo alamama ile sonuçlanır ^(2,5). Hastalarda geçirilen akut ataklara karşın, enzim eksikliğinin doğasına bağlı olarak mental gelişim ve IQ normal kalabilir ⁽¹⁻⁵⁾. Laboratuvar bulgusu olarak, ketozis, asidoz, anemi, nötropeni, trombositopeni, hiperglisemi, hiperamonyemi, hipoglisemi ve vücut sıvılarında bol MMA atılımı görülür ⁽²⁻⁵⁾. Olgumuzun yaşamın 5. gününde sarılık nedeniyle başvurmış, izleminde hipotonisitesi gelişmiş, solunum yetmezliği nedeniyle mekanik ventilatör desteği verilmişti. Ayrıca laboratuvar olarak metabolik asidoz, hiperamonyemi, nötropeni, trombositopeni tespit edilmişti. Metilmalonic asidemili hastalarda kobalamin ve folik asit düzeyleri normaldir. İdrarda propionik asit ve onun metabolitleri olan 3-hidroksipropionat ve metilsitrat saptanır. İdrarda aşırı metil malonik asit atılımı ile birlikte propionil-CoA metabolitleri de artar. Kantitatif aminoasit değerlendirmesinde glisin yüksek bulunabilir. Karnitin esterleri de belirgin artar ^(2,5). Olgumuzun tandem kütle spektrofotometrisinde C3, C3/C2, C3/C16, C3/metionin değerleri yüksek, idrar organik asit analizinde 3-OH propionat, metil sitrat, 3-OH izovalerat ve metil malonat başta olmak üzere 2-OH izovalerat, 2-metil 3-OH bütirat, 2-metil 3-OH

valerat gibi propionil KoA metabolitlerinin artmış olarak saptanmıştı. Amonyak değeri yüksek olan yenidoğan olgularda tandem ile kuru kanda C3 (propionil karnitin) artışı tarama amaçlı kullanılabilir. Hiperamonyemi Üre Siklus Defektleri (USD) ile karışabilirse de, USD'de asidoz bulunmaması ve tablonun daha erken ortaya çıkışı ile ayrılabilir ⁽⁵⁾. Tanı propionat ortak yolu ve fibroblast kültürlerinde mutaz aktivite tayini ile ya da mutant geni identifiye ederek desteklenmelidir ^(6,7). Olgumuzun kan gazı incelemelerinde metabolik asidozu mevcuttu, ancak gen incelemesi yapılamadı.

Tedavide akut atak sırasında hidrasyon, asidozun düzeltilmesi, parenteral beslenme ile katabolik durumun düzeltilmesi yoluna gidilir. Hiperamonyemi için peritoneal dializ gerekir ⁽²⁻⁶⁾. Minimal miktarlarda -tercihen propionat prekürsörlerinden fakir- protein 0.25gr/kg/gün ve yüksek protein dışı kalori verilmelidir. İntestinal flora temizliği için neomisin oral veya metranidazol başlanmalı ve kabızlık önlenmelidir ⁽¹⁻⁶⁾. Sekonder karnitin eksikliği gelişebileceğinden L karnitin 50-100 mg/kg/gün eklenmesi hem yağ asidi oksidasyonunu düzeltir hem de asidozu iyileştirir ^(2,5). Ek olarak B12 vitamini 1 mg/24 saat başlanır. Uzun dönem tedavide düşük proteinli diyet (1-1.5g/kg/gün), L karnitin, B12 vitamini kullanılır. Kronik alkali tedavisi gerekebilir. Olgumuz sarılık yakınmasıyla postnatal 5. gününde getirilmişti ayrıca metabolik asidoz ve hiperamonyemisi mevcuttu. Hiperamonyemiye yönelik tedavisi hızla başlanan olguda amonyak yüksekliği periton diyalizini gerektirmedi. Tandem kütle spektrofotometrisi ve idrar organik asit analizi MMA ile uyumlu gelmesi üzerine diyeti ayarlanarak vitamin B12 ve hiperamonyemi tedavisine başlanmıştı.

Metilmalonic asidemili hastalarda prognoz hastalık şiddetine, gelişen komplikasyonlara ve bunların seyrine bağlıdır. Tubulointerstisyel nefrit ve akut ya da rekürren pankreatit gelişebilir. Beyinde, özellikle bazal ganglionlarda ve internal kapsülde infarktlar olabilir ^(2,5,8). Ekstrapiramidal bulgular gelişebilir. Olgumuz, başlanan tedaviyle yanıt alınsa da, izlemde

gelişen sepsis nedeniyle 35 günlükken kaybedilmişti.

Sonuç olarak, ülkemizde akraba evliliklerinin yaygın olması nedeniyle, aile öyküsü yüklü olan hastalarda metabolik hastalıkların her türlü bulgu ile birlikteliği göz önünde bulundurulmalı ve şüphelenilen her durumda tarama tetkikleri acil olarak istenmelidir. Tarama testlerinin ülke gerçekleri ile korele planlanması ve bu tür hastalıkların erken tanınabilmesi için annenin gebeliğini izleyen hekimden başlayan bilinçli ve geniş bakış açısına sahip multidisipliner hasta izlemi gerekmektedir.

Daha önce tebliğ olarak yayınlandığı yer: 2011 Çeşme Uluslararası Metabolizma Kongresi

KAYNAKLAR

1. Srinivas KV, Want MA, Freigoun OS, Balakrishna N. et al. Methylmalonic Acidemia with Renal involvement: A Case Report and Review of Literature. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2001;12(1):49-53. PMID:18209361
2. Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K et al. The Organic Acidemias: An Overview. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. 2001 Jun 27 [updated 2009 Dec 22]. Bookshelf ID: NBK 1134 PMID: 20301313
3. Daniela R. Melo, Alicia J. Kowaltowski, Mocair Wajner, Roger F. Castilho et al. Mitochondrial energy metabolism in neurodegeneration associated with methylmalonic acidemia. *J Bioenerg Biomembr* 2011;43(1):39-46. <http://dx.doi.org/10.1007/s10863-011-9330-2> PMID:21271280
4. Fred D. Ledley, David S. Rosenblatt et al. Mutations in mut Methylmalonic Acidemia: Clinical and Enzymatic Correlations. *HUMAN MUTATION* 1997;9(1):1-6. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1004\(1997\)9:1<1::AID-HUMU1>3.0.CO;2-E](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1098-1004(1997)9:1<1::AID-HUMU1>3.0.CO;2-E)
5. Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K et al. Methylmalonic Acidemia. GeneReviews [Internet] Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. 2005 Aug 16 [updated 2010 Sep 28]. Bookshelf ID: NBK 1231 PMID: 20301409
6. James D Weisfeld- Adams, Mark A Morrissey et al. Newborn screening and early biochemical follow-up in combined methylmalonic aciduria and homocystinuria, cbIC type, and utility of methionine as a secondary screening analyte. *Mol Genet Metab* 2010;99(2):116-123. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.09.008> PMID:19836982 PMCID:2914534
7. Chandler RJ, Venditti CP et al. Genetic and Genomic Systems to study Methylmalonic Acidemia. *Mol Genet Metab* 2005;86(1-2):34-43. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2005.07.020> PMID:16182581 PMCID:2657357
8. Radmanesh A, Zaman T, Ghannaati H, Molaei S, Robertson RL et al. Methylmalonic acidemia: brain imaging findings in 52 children and a review of the literature. *Pediatr Radiol* 2008;38(10):1054-1061. <http://dx.doi.org/10.1007/s00247-008-0940-8> PMID:18636250

YAZARLAR İÇİN BİLGİ

1-**İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi**, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin resmi yayın organıdır. Yazı dili Türkçe ve İngilizce olup, yılda üç kez yayımlanır.

2-Derginin amacı ulusal ve uluslararası çocuk sağlığı ve hastalıkları ile çocuk cerrahisi bilim dalında sürekli bir eğitim platformu yaratmak, bilimsel ve sosyal iletişimin sağlanmasına katkıda bulunmaktır. Dergide bu amaçlara uygun olarak özgün araştırmalar, olgu sunumları, derlemeler, bilimsel toplantı özetleri, editöre mektuplar, yeni yapıtlara ilişkin yorumlar, biyografiler ve sosyal içerikli yazılar yayımlanır. Derlemeler ancak editörlerin isteği üzerine yazdırılarak yayımlanabilir.

3-Yazıların daha önce basılı olarak veya elektronik bir formatta yayımlanmamış olması veya yayımlanma amacıyla gönderildiği sırada bir başka dergide veya elektronik ortamda yayımlanmaya yönelik değerlendirme aşamasında bulunmaması gereklidir. Kongre, sempozyum veya elektronik ortamda sunulmuş bildiriler, bu durumun belirtilmesi koşuluyla yayımlanabilir.

4-Yazıların tüm sorumluluğu yazarlara aittir.

5-İnsanlar üzerinde yürütülen deneysel çalışmalar, 2000 yılında yeni düzenlemelerin yapıldığı 1964 tarihli Helsinki Bildirisine ve insanlar üzerinde yürütülen araştırmalardan sorumlu komitelerin (kurumsal veya ulusal) etik standartlarına uygun olmalıdır. Hayvanlar üzerinde yürütülen çalışmalara dayanan araştırma yazılarında da, laboratuvar hayvanlarının gözetim ve kullanımı prensipleri hakkında belirli bir kurumsal veya ulusal yönetmeliğe uygun hareket edildiği belirtilmelidir. Her iki durum için de etik komite onayı tarih ve sayısı belirtilmelidir.

6-Yazılarda hastanın kimliğini belirtir nitelikteki ifadeler, isim, isim kısaltmaları, hastane protokol numaraları ya da fotoğraf kullanılmamalıdır.

7-Dergiye gönderilen yazılar editörler kurulu tarafından bilimsel yöntem, kullanılan dil ve anlatım tarzı, anlam ve yazım kuralları açısından incelenecek, yayıma kabul edilip edilmediği gerekçeleriyle birlikte yazarlara bildirilecektir. Editörler kurulu, bu görüşler doğrultusunda yazılarda bazı düzenlemeler yapabilir. Aşağıda belirtilen yazım kurallarına uymayan yazılar, içerik açısından değerlendirmeye alınmadan yazarlara iade edilir.

8-**YAZILARIN GÖNDERİLMESİ:** Yazılar yalnızca internet üzerinden kabul edilmektedir. (<http://www.journalagent.com/behcetuzdergisi> - <http://www.buch.gov.tr>). Sistemle ilgili sorun oluşursa, Logos Yayıncılık ile veya LookUs Bilişim (0216-3726644) ile ilişkiye geçilmelidir.

Yazı ile birlikte tüm yazarların imzalı onayını içeren başvuru yazısı gönderilmelidir. Bu yazıda gönderilen makalenin daha önce yayımlanmadığı veya yayımlanmak üzere kabul edilmediği, yayımlandığı takdirde doğabilecek tüm hukuksal sorumlulukların kabul edildiği belirtilmelidir. Bu mektup Logos Yayıncılık şirketine faks ile gönderilmelidir.

9-YAZININ HAZIRLANMASI:

Yazılar çift aralıklı, 12 punto ve sola hizalanmış olarak, Times New Roman karakteri kullanılarak yazılmalıdır. Sayfa kenarlarında 2,5 cm boşluk bırakılmalıdır. Sayfa numaraları her sayfanın sağ üst köşesine yerleştirilmelidir. Yazıların şekli ve bölümlerine ilişkin olarak “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication-Updated February 2006” (<http://www.icmje.org>)’da belirtilen kurallar geçerlidir.

Araştırma yazıları en fazla 30 sayfa, olgu sunumları ise en fazla 15 sayfa olmalıdır. Yazılar Word dosyası olarak (.doc) formatında, resim ve fotoğraflar (.jpg) formatında gönderilmelidir. Yazıda aşağıdaki bölümler bulunmalıdır.

a-Başlık sayfası: Yazının başlığı (Türkçe-İngilizce), yazarların adları, akademik ünvanları, çalıştıkları kurum(lar), yazışmaların yapılacağı yazarın adı, adresi, e-posta adresini içermelidir. Bu bilgiler on-line sisteme girilir. Yüklenen word dosyasının içine koyulmaz.

b-Özet ve anahtar sözcükler: Türkçe makaleler İngilizce özet, İngilizce makaleler Türkçe özet içermelidir. Özet 250 kelimayı aşmamalıdır. Kendi içinde amaç, yöntemler, sonuçlar ve yorumu içerecek şekilde oluşturulmalı, bu yapılandırma ayrı başlıklar altında olmamalıdır. Olgu sunumlarında giriş, olgu/olgular ve yorum bulunmalıdır. Özette kısaltma kullanılmamalıdır. Türkçe ve İngilizce (Index Medicus MeSH’e uygun olarak seçilmiş) en fazla beş adet anahtar sözcük kullanılmalıdır. Bu bilgiler on-line sisteme girilir. Yüklenen word dosyasının içine koyulmaz.

c-Ana metin: Araştırma yazılarında giriş, gereç ve yöntem, sonuçlar, tartışma ve kaynaklar bölümleri olmalıdır. Olgu sunumlarında giriş, olgu/olgular, tartışma ve kaynaklar bölümleri yer almalıdır. Tablolar ve resim alt yazıları kaynaklardan sonra gelmelidir. Bu bölümde yazar ve kurum adı belirten ifade bulunmamasına dikkat edilmelidir. Yazı daha önce bilimsel bir toplantıda sunulmuş ise toplantı adı, tarihi ve yeri belirtilerek bu bölümün sonunda ayrıca yazılmalıdır.

d-Kaynaklar: Kaynaklar metinde kullanım sırasına göre numaralandırılmalı, numaraları metinde cümlelerin sonunda veya yazar adı geçmişse isimden hemen sonra parantez içinde belirtilmelidir. Dergilerin adları Index Medicus’da kullanılan biçimde kısaltılmalıdır. Yazar sayısı altıdan fazla ise, ilk altı isimden sonra “ve ark. (et al.)” yazılmalıdır. Yayımlanmak üzere kabul edilmiş, ancak baskıda olan yazılar, “baskıda” ibaresi kullanılarak kaynaklarda gösterilebilir.

Örnekler:

Dergi yazısı:

Ferrari A, Casanova M, Bisogno G, Cecchetto G, Meazza C, Gandola L, et al. Malignant vascular tumors in children and adolescents: a report from the Italian and German Soft Tissue Sarcoma Cooperative Group. Med Pediatr Oncol 2002;39:109-114.

Özet:

Heidenreich A, Olbert P, Becker T, Hofmann R. Microsurgical testicular denervation in patients with chronic testicular pain. Eur Urol 2001;39 (suppl 5):126 (abstr.)

Kitap:

Sadler TW. Langman's Medical Embryology, 5th ed., William and Wilkins, Baltimore, 1985. p.224-226.

Kitap bölümü:

Folkman J: Tumor angiogenesis. In Bast Jr RC, Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei E (eds). Cancer Medicine. 5th ed. London, B.C. Decker Inc.; 2000. p.132-152.

İnternet üzerinde yayımlanmış makale:

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in advisory role. Am J Nurs (serial on the Internet). 2002 Jun (cited 2002 Aug 12); 102 (6): (about 3 p.). Available from: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>.

e-Tablolar: Tablolar ana metin içinde kaynaklardan sonra gelmeli, her tablo ayrı bir sayfada olacak şekilde ve çift aralıklı olarak yazılmalıdır. Makale içindeki geçiş sırasına göre Arap rakamlarıyla numaralandırılmalı, metinde parantez içinde gösterilmeli, kısa-öz bir başlık taşınmalıdır. Tablo numarası ve başlığı tablonun üstünde, tablo açıklamaları ve kısaltmalar altta yer almalıdır.

f-Resimler ve şekiller: Metin içinde kullanım sıralarına göre Arap rakamlarıyla numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde gösterilmelidir. Dijital kamera ile çekilmiş fotoğraflar en az 300 dpi çözünürlükte, 1280x960 piksel boyutunda çekilmiş, jpg veya tiff formatlarında kaydedilmiş olmalıdır. Zorunlu olmadıkça resim üzerinde yazı bulunmamalıdır. Her resim ve şekil ayrı bir belge olarak hazırlanmalı, gönderme formuna uygun olarak yazının ekleri olarak gönderilmelidir.

g-Resim ve şekil alt yazıları: Alt yazılar ana metinde kaynaklardan sonra gelmeli, kısa ve öz bir şekilde yazılmalı, kullanılan boya/yöntem ve orijinal büyütme bildirilmelidir. Şekillerde kullanılan semboller ve harfler tanımlanmalıdır.

h-Teşekkür bölümü: Bu bölüm yazının sonunda, kaynaklardan önce yer almalıdır.

i-Düzeltilme istenen makalelerde, hakemin ya da hakemlerin getirdiği eleştirilere tek tek yanıt verilmelidir.

j-Yazı yayımlanmak üzere kabul edildiğinde "Telif hakkı formu"nun web sitesinden alınması, doldurulması, imzalanması ve faks ile "Logos Yayıncılık Şirketi"ne yollanması gerekmektedir.

Editörlük Yazışma Adresi:

Doç.Dr. Ceyhun Dizdarer

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi

Eğitim ve Araştırma Hastanesi Alsancak/İzmir

Tel: (0232) 489 86 86

e-posta: dergi@buch.gov.tr

Logos Yayıncılık Ticaret A.Ş.

Yıldız Posta Cad. Sinan Apt.

No: 36 D: 66/67

Gayrettepe 34349/İstanbul

Tel: (0212) 288 05 41 - (0212) 288 50 22

Faks: (0212) 211 61 85

E-posta: logos@logos.com.tr