

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

Ağustos / August 2012

Cilt / Volume 2

Sayı / Number 2

Editörler (Editors)

Doç. Dr. Ceyhun DİZDARER - Doç. Dr. Füsun ATLIHAN - Doç. Dr. Gülden DİNİZ

Yardımcı Editörler (Associate editors)

Doç. Dr. İlker DEVRİM - Uz. Dr. İlker GÜNAY - Doç. Dr. Özlem BEKEM SOYLU - Doç. Dr. Aycan ÜNALP

YAYIN KURULU (EDITORIAL BOARD)

Uz. Dr. Serdar ALTINÖZ

Uz. Dr. Hurşit APA

Uz. Dr. Özlem BAĞ

Doç. Dr. Demet CAN

Uz. Dr. Şükrü CANGAR

Uz. Dr. Şebnem ÇALKAVUR

Doç. Dr. Ferah GENEL

Uz. Dr. Pamir GÜLEZ

Uz. Dr. Murat HIZARCIOĞLU

Doç. Dr. Münevver HOŞGÖR

Uz. Dr. Aytaç KARKINER

Uz. Dr. Ertan KAYSERİLİ

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. Canan VERGİN

Uz. Dr. Hülya TOSUN YILDIRIM

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. Gülden Diniz

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

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

Bu dergi Tübitak-Ulakbim'in Türk Veri Tabanı'nda ve EBSCO Publishing arşivinde indekslenmektedir.



Yayımlayan 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

Yılda üç kez yayımlanır
(Published three times a year)

Yayın Türü: Yaygın Süreli

Baskı Yeri/Mathbaa: LOGOS YAYINCILIK

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

BU SAYININ DANIşMA KURULU (ADVISORY BOARD OF THIS ISSUE)

Safiye Aktaş
Suna Asilsoy
Nuri Bayram
Demet Can
İlker Devrim
A. Gülden Diniz
Ceyhun Dizdarer
şebnem çalkavur

Salih şetinkurşun
Hülya Ellidokuz
Derya Erçal
Ferah Genel
Sema Kalkan Uçar
Nilgün Kültürsay
Timur Meşe
Mustafa Olguner
Ragıp Ortaç

Yeşim Oymak
Esra zer
Ferda zkınay
Nermin Tansuğ
Hasan Tekgl
Ayşen Türedi
C. şle nsal
nder Yavaşcan

DANIşMA KURULU (ADVISORY BOARD)

Prof. Dr. Cezmi AKKIN
Prof. Dr. Safiye AKTAş
Doç. Dr. Murat ANIL
Doç. Dr. Sertaç ARSLANOğLU
Doç. Dr. Suna ASİL SOY
Doç. Dr. Füsun ATLIHAN
Doç. Dr. Zehra AYCAN
Prof. Dr. Mustafa BAK
Doç. Dr. Arzu BAKIRTAş
Uz. Dr. Maşallah BARAN
Uz. Dr. Nuri BAYRAM
Doç. Dr. Özlem BEKEM SOYLU
Prof. Dr. İlknur BOSTANCI
Prof. Dr. Atilla BÜYÜKGEBİZ
Doç. Dr. Demet CAN
Uz. Dr. şebnem çALKAVUR
Prof. Dr. Nazan şETİNGL
Prof. Dr. Salih şETİNKURşUN
Prof. Dr. Mahmut şOKER
Prof. Dr. Esen DEMİR
Prof. Dr. Sergülen DERVİşOğLU
Doç. Dr. İlker DEVRİM
Doç. Dr. A. Gülden DİNİZ ÜNLÜ
Doç. Dr. Ceyhun DİZDARER
Prof. Dr. Nuray DUMAN
Uz. Dr. şiğdem ECEVİT
Prof. Dr. Hülya ELLİDOKUZ

Prof. Dr. Derya ERÇAL
Prof. Dr. Betül ERSOY
Prof. Dr. Yusuf ERşAHİN
Prof. Dr. Erhan ESER
Doç. Dr. Ferah GENEL
Doç. Dr. Türkan GÜNAY
Uz. Dr. Murat HIZARCIOğLU
Doç. Dr. Münevver HOşGöR
Prof. Dr. Glersu İRKEN
Doç. Dr. Sema KALKAN UÇAR
Prof. Dr. Savaş KANSOY
Doç. Dr. İrfan KARACA
Prof. Dr. Salih KAVUKÇU
Prof. Dr. Semra KURUL
Doç. Dr. Semra KURUTEPE
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. Nur OLGUN
Prof. Dr. Mustafa OLGUNER
Prof. Dr. Resmiye ORAL
Doç. Dr. Ragıp ORTAÇ
Uz. Dr. Yeşim OYMAK
Doç. Dr. Alpay ÖZBEK

Prof. Dr. Nuray ZGLNAR
Prof. Dr. Ferda ÖZKINAY
Uz. Dr. Aysel ÖZTÜRK
Prof. Dr. Hale REN
Prof. Dr. Erdener ÖZER
Doç. Dr. Esra ÖZER
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 TEK GL
Doç. Dr. Hasan TEZER
Prof. Dr. Haluk TOPALOğLU
Uz. Dr. Ayşen TÜREDİ
Doç. Dr. Zülal ÜLGER
Prof. Dr. Nurettin NAL
Doç. Dr. Aycan NALP
Uz. Dr. C. şle ÜNSAL
Doç. Dr. Canan VERGİN
Prof. Dr. Raşit YAğCI
Doç. Dr. Mehmet YALAZ
Doç. Dr. nder YAVAşCAN

İÇİNDEKİLER

Derleme / Review

Önemli bir tarama testi: Kırmızı Refle testi

A significant screening test: Red Reflex examination

S.M. KAYIRAN, S. ÖNAL 51-54

Astım patogenezi üzerine omega-3 yağ asitlerinin olası etkileri

The potential effects of omega-3 fatty acids on asthma pathogenesis

K. ELİAÇIK, A. YENİGÜN 55-61

Klinik Araştırmalar / Clinical Investigations

The evaluation of muscle biopsy findings in children with neuromuscular disorders

Nöromusküler hastalığı olan çocuklarda kas biyopsi bulgularının değerlendirilmesi

G. DİNİZ, H. TOSUN YILDIRIM, A. ÜNALP, M. BARUTÇUOĞLU, O. GÜZEL, M. POLAT, S. TÜRE, F. ÖZGÖNÜL, G. SERDAROĞLU 62-67

Viral serology of patients admitted with asthma exacerbation

Astım atağı ile başvuran hastalarda viral seroloji

B.G. ÖKSÜZ, Y. YILDIZ, A. GÜVENLİ, M. İĞDE 68-74

Çocuklarda B12 vitamin düzeyi ve periferik tam kan sayımı değerleri ile ilişkisi

B12 vitamin level in children and its relationship with complete blood count parameters

A. AYDOĞDU ÇOLAK, M. ANIL, B. TOPRAK, E. KÖSE, F. ÜSTÜNER 75-79

Tıkayıcı uyku apnesi olmayan tonsil hipertrofili çocuklarda kan basıncının yirmidört saatlik ambulatuar kan basıncı monitorizasyonu ile değerlendirilmesi

Evaluating blood pressure of children with tonsillar hypertrophy who has no OSAS by twenty four hours ambulatory blood pressure monitoring

Ş. KESKİN GÖZMEN, İ. AKİL 80-87

Tip 1 DM olan çocuklarda kemik mineral dansitesinin kantitatif ultrasonografi ile değerlendirilmesi

The use of quantitative ultrasound in assessing bone mineral density in children with Type 1 diabetes

H.A. KORKMAZ, C. DİZDARER, S. MOHAN TARANCI, Ö. MURAT, A. ÇOBAN, N. ÜNAL 88-93

Çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde nörogelişimsel izlem sonuçları ve etkileyen faktörler

Neurodevelopmental follow-up results in very low birth weight premature infants and influential factors

S. SÜTÇÜOĞLU, A. DİKERLER, O. HALICIOĞLU, M. İNAL AKKAYA, C. ÖZTÜRK, S. AŞIK AKMAN, E. ÖZER 94-101

Faktör VII eksikliği olan hastalarda kanama semptomlarının ve Faktör VII aktivitesi ile ilişkisinin değerlendirilmesi

Evaluation of bleeding symptoms of the patients with factor VII deficiency and its association with factor VII activity

Y. OYMAK, A. TÜREDİ YILDIRIM, Y. YAMAN, G. ÖZEK, Ö. CARTI, B. TATLI GÜNEŞ, E. ALBUDAK, M. DAĞ 102-106

İÇİNDEKİLER (devam)

Olgu Sunumları / Case Reports

Makrosefali ayırıcı tanısında Canavan hastalığı: Olgu sunumu

Canavan disease in the differential diagnosis of macrocephaly: Case report

E. BAYRAM, Y. TOPCU, P. KARAKAYA, U. YIŞ, H. ÇAKMAKÇI, S. HIZ KURUL 107-110

Nadir bir çocukluk çağı skrotal kitle nedeni, epididim kisti: Olgu sunumu

Epididymal cyst, a rare cause of pediatric childhood scrotal mass: Case report

F. KARACA, E. TÜRK, Y. EDİRNE, A. TAN 111-113

Koreoatetoid hareketler ile başvuran propiyonik asidemi olgusu

A case of propionic acidemia presenting with choreoathetoid movements

E. TOPRAK KANIK, H. AĞIN, A. ÜNALP, R. İŞGÜDER, M. KÜÇÜK, E. KAYSERİLİ 114-117

Kapalı dudaklı şizensefali: Olgu sunumu

Closed lip schizencephaly: A case report

V. ARICA, A. KARAKUŞ, İ. ŞİLFELER, S. GUNHER ARICA, M. ALTAŞ, M. TUTANÇ, F. BAŞARSLAN,
T. ÇELİK, R. DAVRAN 118-121

Otuz haftalık prematüre bir olguda gelişen rezistan atelettazide rhDNase kullanımı

Use of rhDNase in a 30-week premature baby with resistant atelectasis

M. KUŞKAYA 122-126

Önemli bir tarama testi: Kırmızı Refle testi

A significant screening test: Red Reflex examination

Sinan Mahir KAYIRAN¹, Sumru ÖNAL²

¹Amerikan Hastanesi, Pediatri Anabilim Dalı, İstanbul

²Amerikan Hastanesi, Göz Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Kırmızı refle testi pediatrik muayenenin zorunlu bir parçasıdır. Test görme aksı üzerinde yer alabilecek katarakt, korneal opasite gibi opasitelerin ve retinablastom ve retina dekolmanı da dahil olmak üzere retina bozukluklarının belirlenmesinde kullanılır. Her iki göz birlikte değerlendirildiğinde asimetrik kırma kusuru ve şaşılık gibi potansiyel olarak ambliopiye neden olabilecek durumların tespit edilmesini sağlar. Oftalmoskop her bir pupillaya 30-45 cm mesafeden odaklanır. Daha sonra 90 cm mesafeden her iki göz simultane olarak değerlendirilir. Kırmızı refle içinde yer alan karanlık noktalar, bozuk veya kaybolmuş kırmızı refle veya beyaz refle (lökokori) mevcudiyeti hastanın oftalmoloğa yönlendirilmesi için endikasyon teşkil eder.

Anahtar kelimeler: Kırmızı refle, pediatrik göz muayenesi, görme aksı üzerinde opasite, katarakt, retinoblastom

ABSTRACT

Red reflex testing is an essential component of the pediatric examination. The test is used to detect opacities in the visual axis, such as cataracts, corneal opacities, and abnormalities of the fundus including retinoblastoma and retinal detachment. When both eyes are viewed simultaneously, potential amblyogenic conditions, such as asymmetric refractive errors and strabismus, can be identified. Ophthalmoscope is focused on each pupil from 30-45 cm away. Then both eyes are viewed simultaneously from 90 cm away. Dark dots in the red reflex, a blunted or absent red reflex, or presence of a white reflex (leukocoria) are indications for referral of the patient to the ophthalmologist.

Key words: Red reflex, pediatric eye examination, opacities in the visual axis, cataract, retinoblastoma

Alındığı tarih: 09.07.2012

Kabul tarihi: 13.07.2012

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Sinan Mahir Kayıran, Güzelbahçe Sok. No: 20 Nişantaşı, Şişli-34450-İstanbul

e-mail: sinanmahir@gmail.com

Önemli Bir Tarama Testi: Kırmızı Refle Testi

Çocukluk dönemindeki göz sorunlarının en önemli özelliği, erken teşhis edilip tedavi edilmezlerse ileri dönemlerde tedavinin güç, çoğu zaman olanaksız hale gelmesidir. Bu nedenle bir tarama yöntemi olan kırmızı refle testi, sağlam çocuk izlemlerinde fizik muayenenin zorunlu bir parçasıdır ⁽¹⁾.

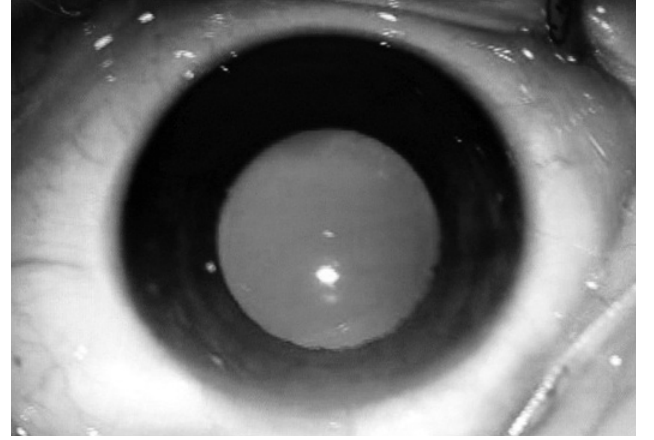
Test görmeyi ve potansiyel olarak yaşamı tehdit edebilecek katarakt, glokom, retinoblastom, retina hastalıkları, oküler bulgusu olan sistemik hastalıkların ve yüksek dereceli kırma kusurlarının ortaya konulmasında büyük öneme sahiptir. Amerikan Pediatri Akademisi yenidoğan döneminde ve takip eden tüm muayenelerde göz değerlendirilmesinin bir

basamağı olarak kırmızı refle testini önermektedir ⁽²⁾.

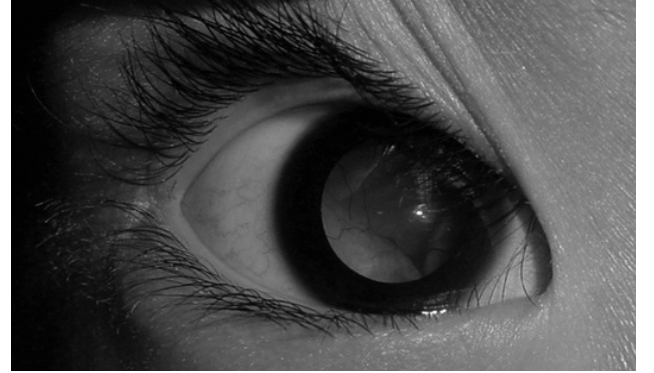
Kırmızı refle testi oftalmoskoptan çıkan ışığın, normal olarak saydam olan gözyaşı film tabakası, kornea, ön kamara sıvısı, lens ve vitreustan geçişini esas alır. Işık daha sonra göz dibinden geri yansır, gözün saydam tabakalarından ve oftalmoskopun deliğinden geçer ve muayeneyi yapan kişinin gözünde görüntü meydana gelir ^(1,2). Bu optik yolu bozabilecek veya engelleyecek her türlü faktör kırmızı refrede anormallığe neden olur. Göz yaşı filmi içindeki mukus veya yabancı cisim, korneal opasite, pupillayı etkileyen iris bozuklukları, katarakt, vitreus içi opasiteler ve tümör veya korioretinal kolobom da dahil olmak üzere retinal hastalıklar kırmızı refrede bozuk-

luğa yol açabilir. İki gözde eşit olmayan kırma kusuru (anizometri) veya her iki gözde yüksek dereceli kırma kusuru olması (izoametri) ve şaşılık da kırmızı reflede asimetri veya bozukluğa neden olabilir. Farklı ırk ve etnik kökene sahip çocuklarda göz dibinde farklılık gösterebilecek pigment miktarı nedeni ile kırmızı reflede anlamlı ölçüde farklılık gözlemlenebilir ^(3,4). Ancak, düzenli olarak kırmızı refle değerlendirmesi yapan bir pediatri hekiminin teste ve saptanabilecek varyasyonlara hâkim olması beklenir. Yine pediatri hekimlerinin kırmızı refle testini değerlendirmelerini kolaylaştırmak amacı ile Amerikan Pediatri Akademisi'nin oftalmoloji birimi ile Amerikan Pediatrik Oftalmoloji ve şaşılık birliği ve Amerikan Oftalmoloji Akademisi işbirliği ile geliştirilen görsel içerikli "See Red" kartlarının "www.aap.org/sections/ophthalmology" web adresinden temin edilmeleri olası hale getirilmiştir ⁽³⁾.

Kırmızı refle testi direkt oftalmoskop hastanın gözüne yakın bir mesafeden tutularak ve oftalmoskopun lens gücü sıfır ayarına getirilerek yapılır. Test pupillanın iyi dilate olması için karanlık bir odada uygulanmalıdır. Önce her bir gözü ayrı muayene etmek üzere oftalmoskop her bir pupillaya yaklaşık 30-45 cm mesafeden odaklanır. Daha sonra oftalmoskopun ışığı çocuğun her iki gözünü aynı anda aydınlatacak şekilde yaklaşık olarak 90 cm mesafeden oftalmoskopun deliğinden bakılarak tekrarlanır. Simultane olarak her iki gözden kırmızı refletin değerlendirilmesi "Brückner testi" olarak bilinmektedir ⁽³⁾. Testin normal olarak kabul edilebilmesi için kırmızı refle her iki gözden yansımali ve simetrik karakterde olmalıdır. Normal bir gözde kırmızı refle, parlak kırmızı-sarı (veya yoğun pigmentasyonlu gözlerde açık gri renkte) olarak gözlenir (Resim 1) ⁽⁴⁾. Kırmızı refle içinde karanlık noktalar, belirgin olarak azalmış bir kırmızı refle, beyaz refle (lökokori) (Resim 2) ⁽⁴⁾ alınması ve reflede asimetri (Brückner reflesi) çocuğun oftalmoloğa refere edilmesi için endikasyon oluşturur. Göz yaşı filmi içindeki mobil mukus kaynaklı ve göz kırpması ile kaybolan geçici opasiteler bu kural için istisnadır ⁽²⁾. Tablo 1'de lökokori nedenleri sunulmuştur ⁽⁵⁾.



Resim 1. Normal kırmızı refle testi.



Resim 2. Retinablastom nedeniyle lökokori.

Tablo 1. Lökokori nedenleri.

Katarakt
Retinoblastom
Persistan Fetal Vaskülatür
Coats hastalığı
Evre 5 prematüre retinopatisi
Korioretinal kolobom
Retinal displazi
Diğer tümörler (hamartomlar, koroidal hemanjiyom)

Tablo 2'de yenidoğan, bebek ve çocukların oftalmolojik muayene için refere edilme endikasyonları özetlenmiştir ⁽⁶⁾. Ailede retinoblastom; konjenital, infantil veya juvenil katarakt; glokom veya retina hastalıklarına ve diğer nedenlere (Tablo 2) ait pozitif aile öyküsü; görme ve potansiyel olarak hayatı tehdit taşıyabilecek göz sorunları riski nedeni ile, kırmızı refle testinin sonucu dikkate alınmaksızın çocuğun oftalmoloğa yönlendirilmesi için endikasyon teşkil

Tablo 2. Oftalmoloğa yönlendirme endikasyonu oluşturan durumlar.

Risk faktörleri
Prematürite
Rahim içi gelişme geriliği
Perinatal komplikasyonlar
Nörolojik hastalıklar veya mental-motor retardasyon
Juvenil idiyopatik artrit
Diyabet
Oküler bulguları olan sistemik sendromlar
Sistemik kortikosteroid tedavisi ve diğer ilaçlar
Çocuk suistimali şüphesi
Göz veya görme sorunları ile ilişkili pozitif aile öyküsü
Retinoblastom
Çocukluk döneminde katarakt veya glokom
Retina distrofisi/dejenerasyonu
Şaşılık
Ambliyopi
Erken yaşta gözlük kullanımı
Oküler bulgusu olan sistemik sendromlar
Anne-baba veya kardeşle çocukluk döneminde travma nedenli olmayan körlük
Ailenin rapor ettiği durumlar
Bozuk oküler fiksasyon veya görsel etkileşim
Anormal kırmızı refle
Anormal veya irregüler pupilla
Büyük göz ve/veya korneada bulutlanma
Göz kapağında düşüklük
Göz çevresinde şişlik kitle
Gözde motilite bozukluğu
Nistagmus
Persistan yaşarma, akıntı-çapaklanma
Persistan veya nüks eden kızarıklık
Persistan ışık hassasiyeti
Şaşılık
Anormal baş pozisyonu
Öğrenme güçlüğü veya disleksi

eder. Oftalmoloğa refere edilme yaşı prezentasyon yaşına göre farklılık gösterebilen spesifik risk faktörlerine göre belirlenmelidir. Ancak, yine de kırmızı refle testinin pediatri hekimince bu hastalarda uygulanması hastanın daha erken yönlendirilmesi gerekliliğinin belirlenmesi açısından önemlidir. Opasite veya tümör şüphesinin uyandığı durumlarda erken tanının büyük öneme sahip olması nedeni ile pediatri hekiminin olası tanı ile ilgili oftalmolog ile bireysel olarak temasa geçmesi ve aileyi oftalmolojik muayenenin acil oluşu konusunda bilgilendirmesi (ve dokü-

mente etmesi) konusunda dikkatli olması gerekmektedir ^(1,2).

Zaman zaman pediatri hekimini kırmızı refle testinin kolaylaştırılması için pupillanın dilate edilmesini uygun bulabilir. Bebeklerde fenilefrin gibi sempatomimetik ajanlar ve siklopentolat hidroklorür veya tropikamid gibi antikolinerjik ajanlar kullanılarak pupilla kolaylıkla dilate edilebilse de sporadik olarak ciddi yan etkiler bildirilmektedir ⁽²⁾. Bu yan etkiler arasında kan basıncı artışı, taşikardi, ürtiker, kardiyak aritmiler, kontakt dermatit, halüsinasyon, santral sinir sistemi toksisitesi, psikotik reaksiyon ve solunum depresyonu yer almaktadır ⁽⁷⁾. Ancak, pupilla dilatasyonu oftalmologlarca bebek ve çocukların oftalmolojik muayenesinde rutin olarak çok düşük komplikasyon oranı ile uygulanmaktadır. Ancak, aile olası yan etkiler açısından bilgilendirilmelidir ve özellikle preterm bebeklerde aileden uygulama öncesi onam formu alınmalıdır ⁽¹⁾.

Pupilla dilatasyonu için 9 ay ve altındaki bebeklerde %0.25 siklopentolat hidroklorür (Sikloplejin %1, Abdi İbrahim, Türkiye) ve %2.5 fenilefrin (Mydfrin damla %2.5, Alcon, ABD) damla ile kırmızı refle testinden 15 dk. önce dilatasyon önerilmektedir ⁽²⁾. Dokuz ay üstü bebeklerde ise pupil dilatasyonu için kırmızı refle testinden 15 dk. önce tropikamid %1 (Tropamid %1 damla, Bilim, Türkiye) ve %2.5 fenilefrin damladan biri veya her ikisi önerilmektedir ^(2,3). Yine 9 aydan büyük bebeklerde testin uygulanmasından 15 dk. önce %0.25 siklopentolat hidroklorür ve %2,5 fenilefrin damla uygulanabilmektedir ⁽²⁾. Atropin küçük bebeklerde olası antikolinerjik etkiler nedeni ile kullanılmamalıdır ^(2,3).

Tüm dünyada önerilmesine rağmen, testin uygulanması ile ilgili geniş varyasyonlar bulunmaktadır. İsrail’de 26 yenidoğan ünitesinde yapılan anket çalışmasında, yalnızca 12 ünite, yenidoğanlara taburcu olmadan önce kırmızı refle testi uygulaması yapıldığı bildirilmiştir ⁽⁸⁾. İngiltere’de 1995-1996 yıllarında tespit edilen konjenital katarakt ve infantil katarakt olgularının yarısından azının 8 haftalıktan daha küçük bebeklerde yapılan taramalar sırasında yakalandığı

görülmüştür ⁽⁹⁾. İsrail’de Eventov-Friedman ve ark.’nın iki yıllık yaptıkları tek merkezli bir çalışmada, 11.500 yenidoğan kırmızı refle ile taranmış olup, oftalmoloji konsultasyonu istenen 12 yenidoğanın 5’inde konjenital katarakt tespit edilerek insidans 10.000’de 2.29 olarak bildirilmiştir ⁽⁹⁾. İngiltere’de ise bir yıllık sürede konjenital ve infantil katarakt oranı ise 10.000 de 2.29 olarak bildirilmiştir ⁽¹⁰⁾. Ülkemizde kırmızı refle testi ile ilgili bir çalışma şu ana kadar bildirilmemiştir.

Sonuç olarak, tüm yenidoğan, bebek ve çocuklara doğum sonrası yenidoğan ünitesinden taburcu edilmeden önce ve takip eden tüm izlem muayenelerinde kırmızı refle testi konusunda uzmanlaşmış pediatri hekimince kırmızı refle değerlendirilmesi yapılmalıdır. Kırmızı refle testi her bir gözden yansıyan refle ve simultan olarak iki göz değerlendirildiğinde renk, şiddet ve saydamlıkta eşdeğer ise ve bir veya her iki refrede opasite ve lökokori yok ise normal kabul edilmelidir. Anormal kırmızı refle veya Brückner refleşi saptanması durumunda çocuk göz muayenesi için refere edilmelidir. Hasta refere edilmeden oftalmolog ile temasa geçilmeli ve oftalmologdan takip ile ilgili geri bildirim alınmalıdır. Bebeklik döneminde belirti verebilecek retinoblastom, infantil veya juvenil katarakt, retina distrofisi/dejenerasyonu, glokom veya görmeyi tehdit eden diğer oküler hastalıklar da dahil olmak üzere yüksek risk kategorisinde yer alan bebek ve çocuklar yenidoğan ünitesinde sadece kırmızı refle testine tabii tutulmamalı ve kırmızı refle testi sonucu normal olsa dahi tam göz muayenesi bir oftalmolog tarafından yapılmalıdır. Küçük boyutlu retinoblastom ve diğer ciddi lezyonlar sessiz seyredebileğinden, ebeveynlerin veya diğer gözlemcilerin rapor ettiği bir veya her iki gözde lökokori varlığı çocuğun oftalmoloğa yönlendirilmesini gerektirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Eventov-Friedman S, Leiba H, Flidel-Rimon O, Juster-Reicher A, Shinwell ES. The red reflex examination in neonates: an efficient tool for early diagnosis of congenital ocular diseases. *Isr Med Assoc J* 2010;12:259-61. PMID:20929074
2. American Academy of Pediatrics; Section on Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology And Strabismus; American Academy of Ophthalmology; American Association of Certified Orthoptists. Red reflex examination in neonates, infants, and children. *Pediatrics* 2008;122:1401-4. PMID:19047263
3. Committee on Practice and Ambulatory Medicine, Section on Ophthalmology. American Association of Certified Orthoptists; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Academy of Ophthalmology. Eye examination in infants, children, and young adults by pediatricians. *Pediatrics* 2003;111(4 pt 1):902-7. PMID:12671132
4. McLaughlin C, Levin AV. The red reflex. *Pediatr Emerg Care* 2006;22:137-40. <http://dx.doi.org/10.1097/01.pec.0000199567.87134.81> PMID:16481935
5. Crick RP. A textbook of clinical ophthalmology : a practical guide to disorders of the eyes and their management. 3rd ed. River Edge, NJ: World Scientific, 2003.
6. American Academy of Ophthalmology. Pediatric Eye Evaluations: Preferred Practice Pattern. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2007.
7. Manny RE, Jaanus SD. Cycloplegics. In: Bartlett JD, Jaanus SD, eds. Clinical ocular pharmacology. 4th ed. Boston: Butterworth-Heinemann, 2001:149-66.
8. Litmanovitz I, Dolfen T. Red reflex examination in neonates: the need for early screening. *Isr Med Assoc J* 2010;12:301-2. PMID:20929085
9. Rahi JS, Dezateux C. National cross sectional study of detection of congenital and infantile cataract in the United Kingdom: role of childhood screening and surveillance. The British Congenital Cataract Interest Group. *BMJ* 1999;318:362-5. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.318.7180.362> PMID:9933197 PMCID:27722
10. Rahi JS, Dezateux C. Measuring and interpreting the incidence of congenital ocular anomalies: lessons from a national study of congenital cataract in the UK. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:1444-48. PMID:11381045

Astım patogenezi üzerine omega-3 yağ asitlerinin olası etkileri

The potential effects of omega-3 fatty acids on asthma pathogenesis

Kayı ELİAÇIK¹, Ayşe YENİGÜN²

¹S.B. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Alerji Bilim Dalı

ÖZET

Astım hışıltı, öksürük, göğüste sıkışma hissi ile karakterize, pek çok uyaran ile tetiklenen hiperreaktivitenin olduğu yineleyen ataklarla seyreden kronik bir akciğer hastalığıdır. Etiyolojisinde genetik ve çevresel etkenler suçlanmaktadır. Patofizyolojisinde mukus aşırı-sekresyonu, bronş aşırı-yanıtı, düz kas hipertrofisi ve hava yolu tıkanıklığı vardır. Şu an astım tedavi yöntemlerinin hava yollarında oluşmuş olan kronik değişiklikleri geriye çevirmede ispatlanabilmiş bir etkisi yoktur. Bu nedenle immunomodülasyon ve geri dönüşümsüz kronik değişiklikleri engellemek üzerinde durulmaktadır. Duyarlanma ve hava yolu yeniden yapılanması oluşmadan diyetteki değişiklikleri de içeren müdahaleler yararlı olabilir. Çok uzun zincirli yağ asitleri siklooksijenaz enzimi için substrat olur ve araşidonik asitten farklı biyolojik aktivite ve potansiyelde mediatörler ortaya çıkar. Bu yazıda astım immunopatolojisine kısa bir bakış yapılmakta ve omega-3 yağ asitlerinin potansiyel hedefleri tartışılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Astım, diyet, omega-3 yağ asitleri

ABSTRACT

Asthma is a chronic lung disorder marked by recurring episodes of airway obstruction accompanied especially by wheezing and coughing and by a sense of constriction in the chest, and triggered by hyperreactivity to various stimuli. Its pathophysiology involves mucus hypersecretion, bronchial hyperresponsiveness, smooth muscle hypertrophy and airway obstruction. Current therapeutic modalities of asthma have not been proved to be successful in reversing the already established chronic changes in airways. Ultimately, an important part of the treatment will aim at immunomodulation and preventing the chronic irreversible changes in asthma. For this reason interventions including dietary changes before the sensitization and remodelling period would be beneficial in terms of preventing those changes. Very long chain fatty acids are the substrates for cyclooxygenase and lipoxygenase and give rise to mediators that often have different biological actions or potencies than those formed from arachidonic acid. This paper provides a short synopsis of the immunological pathology of asthma and discusses potential targets for omega-3 fatty acids.

Key words: Asthma, diet, omega-3 fatty acids

Alındığı tarih: 19.04.2012

Kabul tarihi: 19.06.2012

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Kayı Eliaçık, Gaziler
Cad. No:468, 35110-Yenişehir-İzmir
e-mail: kayieliacik@gmail.com

GİRİŞ

Astım bronş, bronşiyol ve alveolleri içeren solunum yollarının kronik yangısal bir hastalığıdır. Bu

yangıda yer alan hücreler epitel hücreleri, CD4+ T lenfositleri, nötrofiller, eozinofiller, mast hücreleri, bazofiller, endotel hücreleri ve trombositlerdir.

Epidemiyolojik veriler, son yıllarda batı toplumla-

rında alerjik hastalık prevalansının artışında diyetin rolü olduğunu düşündürmektedir. Bunun önemli nedenlerinden biri uzun zincirli omega-3 yağ asitlerinin bu toplumlarda azalan tüketimidir. Omega-3 yağ asitlerinden zengin beslenen toplumlarda atopinin daha ender geliştiği öne sürülmüştür ⁽¹⁾. Ancak, kronik astımlı erişkinlerde omega-3 yağ asitleri ile yapılan kontrollü çalışmalarda birbiriyle çelişkili sonuçlar saptanmıştır.

Bugün başta kardiyovasküler hastalıklar ve hipertiglisideremi olmak üzere pek çok hastalıkta tedavi rehberlerine girmiş olan omega-3 yağ asitlerinin astımdaki etkileri konusundaki bilgiler henüz çelişkili ve yetersizdir.

Astım etiyojisi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Patofizyolojik mekanizmaları anlamak için astımı başlatan, kötüleştiren ve düzenleyen faktörleri ve hava yollarında değişikliklere yol açan immunolojik ve biyolojik süreçleri tanımlamak gerekmektedir ^(2,3).

Astım hastalığının seyrini etkileyen en önemli faktörlerden birisi de remodelingin (yeniden yapılanmanın) gelişmesidir. Astım tedavisindeki en önemli hedef bu sürecin durdurulması ya da önlenmesidir.

Yağ asitleri ve alerjik hastalık mekanizmalarındaki yeri

Doymamış yağ asitleri bulundurdukları doymamış bağ sayısına göre sınıflandırılmaktadır. Bir adet çift bağ bulunduran yağ asitlerine tekli (monoen) doymamış yağ asitleri (MUFA) denilmektedir. Bu yağ asitlerinden doğada en yaygın olarak bulunanları palmitoleik asit (C16:1) ve oleik (C18:1) asitlerdir. Palmitoleik yağ asidi özellikle balina olmak üzere balıklarda, tereyağında, mısırözü ve ayçiçeği yağı gibi bitkisel yağlarda bulunurken, oleik asit özellikle zeytinyağı, fındık, ceviz gibi besinlerde bulunmaktadır ⁽⁴⁾.

İki veya daha fazla çift bağ bulunduran düz zincir yapısındaki yağ asitlerine de çoklu (polien) doymamış yağ asitleri (PUFA) denilmektedir. Bu yağ asitle-

ri doğada yaygın olarak bulunmaktadır. Bunların çoğu 18 karbonludur ve bitkisel kaynaklıdır. Buna karşın, özellikle balina ve derin soğuk su balıklarının yağ dokusunda 20-24 karbon atomu taşıyan daha uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin bulunduğu tespit edilmiştir. On sekiz karbon atomu taşıyan PUFA'lar daha fazla karbon taşıyanlar ile karşılaştırıldığında kaynakları ve sağlık etkileri açısından farklılıklar görüldüğünden PUFA'lar içinde yeni bir sınıflama gerekli olmuş ve çok uzun zincirli doymamış yağ asidi (LC-PUFA) alt grubu ortaya çıkmıştır ⁽⁵⁾.

Linoleik asit (18:2 Ω 6) ve α -linolenik asit (18:3 Ω 3) esansiyel yağ asitleri olarak bilinmektedir. Esansiyel yağ asitlerinin dışarıdan alınma zorunlulukları vardır. İnsanda ve diğer memelilerde özellikle oleik asite kadar gerçekleşen desaturasyon reaksiyonu (çift bağ eklenmesi) oleik asitten sonra (Δ 12) gerçekleşmediği için linoleik asit ve α -linolenik yağ asitlerin oleik asitten dönüşümleri sağlanamamakta ve dolayısıyla dışarıdan besinlerle alınma zorunluluğu ortaya çıkmaktadır. Ancak, dışarıdan alınan linoleik asit ve α -linolenik yağ asidinden Δ 6, Δ 5, Δ 4 desaturaz enzimi aktivitesi sınırlı olduğundan, karbon ekleme reaksiyonu ile daha uzun zincirli yağ asitleri kısmen oluşabilir. Bazı bitkilerde ve deniz yosunlarında tüm bu karbon ekleme reaksiyonları tam olarak çalışmaktadır. Organizmada desaturaz enzim aktivitesi için substrat konumunda yer alan yağ asitleri (18:2 Ω 6, 18:3 Ω 3, 18:1 Ω 9) birbirleriyle yarış halindedir. Dolayısıyla diyetle daha fazla alınan yağ asitleri enzimatik düzeyde yarışarak diğer yağ asitlerinin desaturasyon, zincir uzaması veya kısalması reaksiyonlarını etkileyecektir. Bu özellikle linoleik yağ asidi (18:2 Ω 6) ve α -linolenik yağ asidinden (18:3 Ω 3) oluşan eikozanoidlerin ve metabolitlerin farklı yapılar da olmasına neden olacaktır. Omega-3 yağ asitlerinden oluşan PGE3, TxA3 ve LTB5'in inflamatuvar etkileri omega-6 yağ asitlerinden oluşan PGE2, TxA2 ve LTB4'e göre daha zayıftır ⁽⁶⁾. Bronş-bronşiyol epitelinin rejenerasyonu ve salınan sitokinlerin etkisiyle bir miktar hiperplazi sonucu bronş düz kaslarında kalınlaşma

meydana gelir. Yine alerjik reaksiyon sonucu mukus sekresyonunun artmasına neden olan goblet hücre hiperplazisi veya metaplazisi görülür. Israrlı semptomlarla ilişkili yangı, hava yolunun kalıcı olarak yeniden yapılanması (remodeling) ve hava akımının kısıtlanması ile sonuçlanmaktadır. Astımdaki bu süreci durdurmak uzun dönemdeki astım tedavisinin en önemli hedefidir ^(7,8).

Omega-3 ailesi elde edildiği kaynaklar açısından büyük farklılıklar taşımaktadır. Örneğin, α -linolenik yağ asidi (18:3 Ω 3) Ω 3 ailesinin önemli üyesi olmakla beraber genellikle bitkisel kaynaklıdır (dereotu, semizotu, tere gibi koyu yeşil yapraklı sebzeler). Buna karşılık eikozapentenoik asit (20:5 Ω 3) ve dokozaheksaenoik asit (22:6 Ω 3) daha çok derin soğuk su balıkları ve bazı yosunlarda bulunur ⁽⁵⁾. Tablo 1'de çeşitli balıklardaki yağ asidi içerikleri verilmektedir.

Geleneksel yaşam tarzlarını devam ettirmekte olan ve diyetlerinde bol miktarda omega-3 doymamış yağ asitlerini tüketen Eskimolarda psöriazis, astım ve tip-1 diyabet gibi otoimmün hastalıklar ve diğer alerjik hastalıkların insidansı düşüktür. Buna karşın sanayileşen ve gelişen toplumlarda omega-6 yağ asitlerinin, özellikle de linoleik asidin giderek artan tüketimi ile birlikte astım insidansı da artmıştır ⁽⁹⁾.

Omega-3 yağ asitlerinin ispatlanmış olan mekanizmaları ile pek çok hastalıkta kullanımı tedavi rehberlerine girmiş olup, diğer birçok hastalık için de çalışmalar sürmektedir. Koroner kalp hastalığı olan,

koroner kalp hastalık riski ve hipertrigliseridemili olgularda yararlı olduğu birçok çalışma ile gösterilmiş ve tedavi rehberlerine girmiştir ⁽¹⁰⁾. Omega-3 yağ asitlerinin gebelik süresini uzattığı ve preterm eylemi önlediğini gösteren çalışmalar da vardır ⁽¹¹⁾. Tüm bu hastalıklardaki potansiyel mekanizma araşidonik asit metabolitlerini azaltma şeklindedir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 2002 yılında bebek mamalarına omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin belirli oranlarda eklenmesi onaylanmıştır. Her ikisi de nöral ve retinal gelişim için gereklidir ⁽¹²⁻¹⁴⁾. Ancak, anne sütü almanın omega-3 ilave edilmiş mamaları alanlara oranla görme yetisi üzerindeki etkilerinin daha olumlu olduğunu da vurgulamak gerekmektedir. Gebelikte ve emzirme döneminde balık tüketiminin artması anne sütünde gerekli olan DHA'nın yeterli miktarlarda oluşmasını sağlar ^(15,16). Omega-3 yağ asitlerinin potansiyel yararlı olduğu diğer patolojik durumlar inflamatuvar bağırsak hastalıkları, psöriazis, böbrek yetmezliği, sistemik lupus eritematozis, psikiyatrik hastalıklar, osteoporoz, atopik dermatit ve astımdır. Ancak, bu hastalıklarda omega-3 yağ asitlerinin etkileri konusundaki çalışmalar henüz çok sınırlı olup, bulgular da çelişkili veya yetersizdir ⁽¹⁷⁾.

Son yıllarda atopik hastalıkların artışının altında yatan mekanizmaları açıklayabilmek için çevresel faktörler üzerinde durulmaktadır. Çevresel faktörlerden alerjik hastalık sıklığında artışla ilişkilendirilenlerden bir faktör de değişen diyet alışkanlıkları, özellikle de omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin

Tablo 1. Çeşitli balık türlerinin yağ asidi ve kolesterol içerikleri (g/100 g) ⁽²⁷⁾.

Balık türü	Total doymuş yağ asitleri	Total tekli doymamış yağ asitleri	Total çoklu doymamış yağ asitleri	Linoleik asit (18:3 Ω 3)	α -linolenik asit (18:3 Ω 3)	EPA (20:5 Ω 3)	DHA (22:6 Ω 3)	Kolesterol
Levrek	0.507	0.660	0.784	0.015	0.015	0.169	0.585	80
Hamsi	1.282	1.182	1.637	0.097	0.000	0.538	0.911	60
Sardalya	1.528	3.869	5.148	3.543	0.498	0.473	0.509	142
Ton	0.235	0.154	0.284	0.008	0.012	0.037	0.181	45
Alabalık	1.554	1.539	1.805	0.710	0.058	0.260	0.668	59
Ringa	2.040	3.736	2.133	0.130	0.103	0.709	0.862	60
Somon	2.183	3.868	3.931	0.586	0.094	0.618	1.293	59

EPA: eikozapentaenoik asit; DHA: dokozaheksaenoik asit

tüketimidir. Endüstrileşen toplumlarda omega-3 yağ asidi tüketimindeki azalmaya paralel olarak omega-6 yağ asitlerinin tüketimi artmaktadır. Geleneksel diyetle beslenen gelişmemiş toplumlarla karşılaştırıldığında, endüstriyel toplumların diyeti ile beslenenlerde Th2 tip yanıtta artış görülmesi yüksek oranda omega-6 yağ asidi içeren batı tarzı diyetin Th1/Th2 oranını Th2 yönüne kaydırduğu düşünülmektedir ^(18,19). Omega-3 yağ asitleri ise ağırlıklı olarak immün yanıtta yangıyı azaltıcı etkileri ile ilgiyi üzerinde toplamıştır. Wallace ve ark. ⁽¹⁹⁾ omega-3 yağ asitlerinin farelerde T hücreleri ve antijen sunan hücrelerin eikozanoid metabolizmasını değiştirerek etkilediğini ve Th1'den salınan medyatörleri arttırdığını saptamıştır. Ancak, farelerde yapılan başka bir çalışmada omega-3 yağ asitlerinden zengin diyet ile Th1 hücre yanıtının baskılandığı, Th2 hücre yanıtının ise değişmediği belirtilmiştir ⁽²⁰⁾. Blumer ve ark. ⁽²¹⁾ farelerde maternal omega-3 yağ asidi alımının yavrularda alerjik mekanizmaları baskıladığını göstermiştir.

Montelone ve ark. ⁽²²⁾ astımlı hastalarda diyetle balık yağı eklenmesiyle belirgin bir klinik iyileşme olmadığını, ancak yangısal hücre fonksiyonlarında birtakım değişiklikler olduğunu ileri sürmüştür. Black ve Sharp da ⁽⁹⁾ balık yağı tüketiminin doğrudan astıma etkili olmayıp alerji gelişme riskini azalttığına işaret etmiştir.

Yokoyama ve ark. ⁽²⁰⁾, 6-8 haftalık erişkin farelerde yaptıkları çalışmada, DHA'nın nebül formda verilmesinin BAL sıvısında hücre sayısı ve akciğerdeki hücre infiltrasyonunu belirgin olarak azalttığını saptamıştır. Araştırmacılar, bu bulgudan yola çıkarak DHA'nın bu formunun klinik çalışmalarda kullanılabileceğini belirtmiştir.

Hava yolu yangısının bronşiyal astım patogenezinde altta yatan en önemli bozukluk olduğu düşünülmektedir. Doku hasarı sonucu hava yolu yeniden yapılanması ve bununla ilişkili olarak hava yolu hiperreakivitesi görülmektedir ⁽²³⁾. Yangı astım patogenezinde anahtar bir rol oynamasına karşın, kullanımda olan güncel antiinflamatuvar tedaviler astımı düzeltmede yetersizdir. Metotreksat, siklosporin ve

altın gibi yangı önleyici etkileri olan ilaçların astımda ılımlı klinik etkileri olduğu bildirilmiştir. Ancak, potansiyel yan etkileri nedeniyle bunların pratikte kullanımları olası değildir. Astımda geriye dönüşümsüz olarak oluşan hava yolu yeniden yapılanmasını iyileştirmek mümkün olmadığı için, yeniden yapılanmayı önleyecek veya başlangıçta baskılayacak tedavi ve yöntemler önem kazanmaktadır. İmmün sistem astım patogenezindeki pek çok mekanizmayı önleme ve baskılama şansı tanımaktadır. Bunlar Th1 hücrelerini aktive etmek, Th2 hücrelerini baskılamak ve antiinflamatuvar sitokinlerin üretimini arttırmaya yöneliktir ⁽²⁴⁾.

Son yıllarda artan sayıda çalışma diyet ile astım prevalansı arasındaki ilişkiye işaret etmektedir. Diyetteki pek çok faktör oksidan özellikleri ile astım gelişimine katkıda bulunduğu gibi birçoğu da yangısal reaksiyonlarda oynadığı rollerle katkıda bulunmaktadır ⁽²²⁾. Bu faktörlerden en önemlileri düşük oranda omega-3 yağ asidi ve yüksek oranda omega-6 yağ asidi tüketimidir ⁽²⁵⁾. N-6 PUFA olan linoleik asit (18:2n-6) araşidonik asite çevrilmekte, bu da siklooksijenaz ve 5-lipooksijenaz aracılığıyla PGE2 ve LTB4'e dönüşmektedir. Hem PGE2, hem de LTB4'ün proinflamatuvar etkileri vardır. Buna karşılık α -linolenik asit (18:3n-3) n-3 PUFA, EPA'ye (20:5n-3) dönüşür. Bu da enzim düzeyinde araşidonik asitle yarışır. n-6 eikozanoid yangısal medyatörler bu yolla baskılanmış olur. Şekil 1'de görüldüğü gibi EPA siklooksijenaz ve 5-lipooksijenaz için potansiyel bir substrattır ve reaksiyon sonucunda PGE3 ile LTB5 sentezlenir. PGE3 ve LTB5'in PGE2 ve LTB4'e oranla düşük yangısal etkileri vardır. Bu nedenle diyetle n-3 PUFA'nın artışı üretilen eikozanoidleri daha az yangısal yöne kaydırabilir ⁽²⁶⁾.

Önemli olan diğer bir konu da hangi besinin hangi çeşit omega-3 yağ asidini hangi oranda içerdiğidir. Balık ürünleri ve yosun ile beslenen danalarda 2 kat, tavuklarda 7 kat, aynı tavukların yumurtalarında 6 kat, somon balığında ise 20 kat fazla DHA içerdiği gösterilmiştir ⁽²⁷⁾. Balıklarda bulunan omega-3 yağ asit oranları genel bilgiler Tablo 1'de verilmiştir ⁽²⁸⁾.

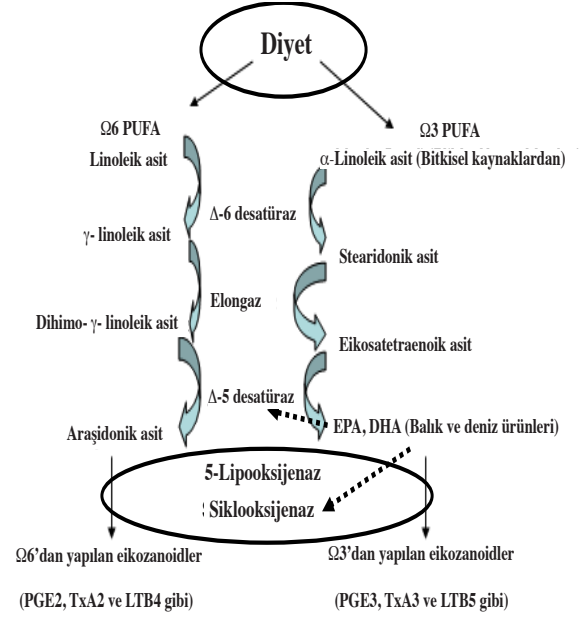
Ancak, bu oranlar doğal ortamlarında yosun ve planktonlarla beslenen balıklar için geçerlidir. Kültür balıkları başta mısır ve kuşyemi olmak üzere zaten omega-6 yağ asitlerinden zengin beslendikleri için yeterli miktarda omega-3 yağ asidi sentezleyemezler (23).

Balık tüketimi fazla olan Norveç toplumunda erişkinlerde balık tüketimi ile hışıltı ve astım atakları arasında ilişki olduğu saptanamamıştır (29). Benzer şekilde, Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan geniş prospektif bir çalışmada astım gelişimi ve omega-3 yağ asitli balık diyetinin anlamlı bir etkisi bulunamamıştır (30). Buna karşılık çocuklarda yapılan pek çok çalışmada balıktan zengin diyetin astım insidansını azalttığı saptanmıştır. Hodge ve ark. (1) haftada bir balık yiyen çocuklarda astım riskinin azaldığını gözlemlemiştir. Yine aynı ekip tarafından yapılan prospektif bir çalışmada yaşları 8-11 arasında değişen 574 çocukta taze ve yağlı balık yiyenlerde astım gelişim riskinin belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir. Doğum yeri, ailede atopi öyküsü, ebeveynlerin sigara içmesi, etnik köken, cinsiyet gibi çalışma sonuçlarını etkileyebilecek potansiyel faktörler açısından benzer gruplarda da aynı sonuçlar elde edilmiştir. Atopik bünyeli olan çocuklara alerji gelişme riski nedeniyle daha az balık yedirilmiş olabileceği de düşünülmüş, ancak bulgular bu kanıyı doğrulamamıştır.

Astımlı hastaların diyetine omega-3 yağ asitlerinin eklenmesi ise her zaman aynı sonucu vermemiştir (25,29). Bazı araştırmacılar da omega-3 yağ asitleriyle omega-6 yağ asitlerinin diyetdeki oranının önemli olabileceğini düşünmüş ve astımlı hastaların diyetinde omega-3 yağ asitlerinin artmasının etkilerini incelemişlerdir. Broughton ve ark. (31) astımlı erişkinlerde omega-3 yağ asitlerini fazla tüketen grupta metakolin ile yapılan bronş provokasyonlarında anlamlı sonuçlar almış ve bu grubun idrarda LT-4 serisi azalırken, LT-5 serisinin arttığını göstermişlerdir.

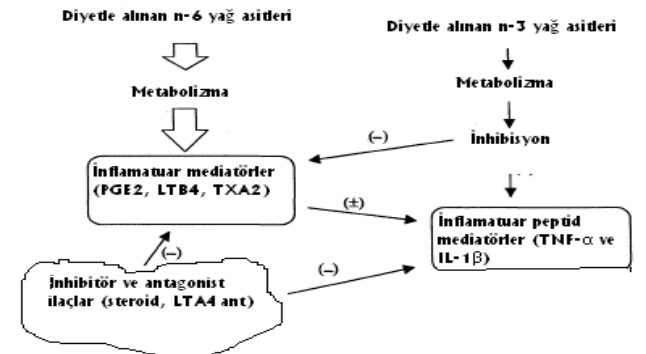
Astımdaki yangının kontrolünde günümüzde kullanılan ilaçlar ile omega-3 yağ asitleri farklı yollar-

dan etki göstermektedir (25) (Şekil 2). Bu nedenle gelecekte astım tedavisinde omega-3 yağ asitlerinin kullanımıyla ilgili bir başka pencere de uzun süreli kullanılan inhale steroidler gibi antiinflamatuvar ilaçlarla kombine edilerek ilaç dozlarının, dolayısıyla yan etkilerinin azaltılması olabilir.



..... İnhibitör etki

Şekil 1. Omega-3 yağ asitlerinin araşidonik asit ve lökotrien metabolizmasındaki enzimlere yarışmalı inhibitör etkileri (6).



Şekil 2. Farklı ajanların ve n-3 yağ asitlerinin yangı kontrolündeki hedefleri (25).

SONUÇ

Astımdaki genel antiinflamatuvar tedavinin başarısızlığının bir nedeni sendromun klinik belirtilerinde-

ki ve tedaviye verdiği yanıtındaki farklılıklardır. Bu farklılıkta olasılıkla genetik ve diyeti de içeren çevresel faktörler arasındaki etkileşimler önemli bir rol oynamaktadır. Gelecekteki hedef astımın belirli klinik formları için genetik temeli tanımlamak, böylece uygun koruyucu önlemler ve kişiye özel tedaviler kullanmaktır. Bu açıdan önemli yaklaşımlardan biri diyetin koruyucu etkisi ve bunun da bir parçası omega-3 yağ asitleri açısından dengeli beslenmedir.

Alerjik hastalıklar tedavi rehberinde omega-3 yağ asitlerinin henüz yer almadığı göz önünde bulundurulmalıdır. Astım ve alerjik hastalıklardan korunma ve tedavide omega-3 yağ asitlerinin yer alıp almaya-acağına karar verebilmek için daha fazla deneysel ve klinik çalışmaya gerek vardır.

KAYNAKLAR

1. Ellwood P, Asher MI, Beasley R et al. The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): phase three rationale and methods. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:6-10.
2. Halonen M, Stern DA, Blohman C, Wright AL, Brown MA, Martinez FD. Two subtypes of childhood asthma that differ in maternal and paternal influences an asthma risk. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:564-70. PMID:10430729
3. Burdge GC. Metabolism of α -linolenic acid in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006;75:162-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.plefa.2006.05.013> PMID:16828546
4. Burdge GC. Conversion of α -linolenic acid to longer chain polyunsaturated fatty acids in human adults. *Reprod Nutr Dev* 2005;45:581-97. <http://dx.doi.org/10.1051/rnd:2005047> PMID:16188209
5. Mickleborough TD. Dietary polyunsaturated fatty acid supplementation and airway hyperresponsiveness in asthma. *J Asthma* 2005;42:305-14. PMID:16036405
6. Memiş L, Büge Ö, Dizbay S, Akyürek N. Akciğer Hastalıkları Patolojisi. In: Kuzey G. Temel Patoloji. İstanbul: Güneş Kitabevi, 2007;14/A:p.357-380.
7. Kaminsky AD (çeviri: İtil O). Astım. In: Hanley ME, Welsh CH (eds). Uçan ES (çeviri ed). Current Göğüs Hastalıkları. İstanbul: Güneş Kitabevi; 2005: p.67-81.
8. Black PN, Sharpe S. Dietary fat and asthma: is there a connection? *Eur Respir J* 1997;10:6-12. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.97.10010006> PMID:9032484
9. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular diseases. *J Am Heart Association* 2002;106:2747-57.
10. Olsen SJ, Secher NJ. Low consumption of seafood in early pregnancy as a risk factor for preterm delivery: prospective cohort study. *BMJ* 2002;324:447-50. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.324.7335.447> PMID:11859044 PMCID:65663
11. SanGiovanni JP, Para-Cabrera S, Colditz GA, Berkey CS, Dwyer JT. Meta-analysis of dietary essential fatty acids and long-chain polyunsaturated fatty acids as they relate to visual resolution acuity in healthy preterm infants. *Pediatrics* 2000;105:1292-8. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.105.6.1292> PMID:10835071
12. Koo WW. Efficacy and safety of docosahexaenoic acid and arachidonic acid addition to infant formulas: can one buy better vision and intelligence? *J Am Coll Nutr* 2003;22:101-7. PMID:12672705
13. Innis SM. n-3 fatty acid requirements of the newborn. *Lipids* 1992;27:879-85. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02535867> PMID:1491606
14. Innis SM, Gilley J, Werker J. Are human milk long-chain polyunsaturated acids related to visual and neural development in breast-fed term infants? *J Pediatr* 2001;139:532-38. <http://dx.doi.org/10.1067/mpd.2001.118429> PMID:11598600
15. Braun A, Tschernig T. Animal models of asthma: Innovate methods of lung research and pharmacological targets. *Exp Toxic Pathol* 2006;57:3-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.etp.2006.02.001> PMID:16584873
16. Mickleborough TD, Lindlay MR, Ionescu AA, Fly AD. Protective effect of fish oil supplementation on exercise-induced bronchoconstriction in asthma. *Chest* 2006;129:39-49. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.129.1.39> PMID:16424411
17. Hodge L, Salome CM, Peat JK, et al. Consumption of oily fish and childhood asthma risk. *Med J Aust* 1996;164:137-40. PMID:8628130
18. Wallace FA, Miles EA, Evans C, Stock TE, Yaqoob P, Calder PC. Dietary fatty acids influence the production of Th1 but not Th2-type cytokines. *J Leukoc Biol* 2001;69:449-55. PMID:11261793
19. Yokoyama A, Hamazaki T, Ohshita A, et al. Effect of aerosolized docosahexaenoic acid in a mouse model of atopic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;123:327-32. <http://dx.doi.org/10.1159/000053645> PMID:11146390
20. Blümer N, Renz H. Consumption of ω -3 fatty acids during perinatal life: role in immun-modulation and allergy prevention. *J Perinat Med* 2007;35:12-8. <http://dx.doi.org/10.1515/JPM.2007.031> PMID:17302535
21. Monteleone CA, Sherman AR. Nutrition and asthma. *Arch Intern Med* 1997;157:23-34. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1997.00440220027005> PMID:8996038
22. Troisi RJ, Willett WC, Weiss ST, et al. A prospective study of diet and adult-onset asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1401-8. PMID:7735592
23. Herz U, Renz H, Wiedermann U. Animal models of type I allergy using recombinant allergens. *Methods* 2004;32:271-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymeth.2003.08.013> PMID:14962762

24. Knapp HR. Omega-3 fatty acids in respiratory diseases: a review. *J Am Coll Nutr* 1995;14:18-23. PMID:7706605
25. James MJ, Gibson RA, Cleland LG. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr* 2000;71:343-8.
26. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids and inflammation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006;75:197-202. <http://dx.doi.org/10.1016/j.plefa.2006.05.012> PMID:16828270
27. Besler HT, Coşkun T. Uzun zincirli yağ asitlerinin kimyasal özellikleri ve sağlıkla olan etkileşimi. *Katkı Pediatri Dergisi* 2006;28:5-20.
28. Fluge O, Omenaas E, Eide GE, et al. Fish consumption and respiratory symptoms among young adults in a Norwegian community. *Eur Respir J* 1998;12:336-40. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.98.12020336> PMID:9727781
29. Kirch CM, Payan DG, Wong MY. The effect of eicosapentaenoic acid in asthma. *Clin Allergy* 1998;18:177-87.
30. Hodge L, Salome CM, Hughes JM, et al. Effects of dietary intake of omega-3 and omega-6 fatty acids on severity of asthma in children. *Eur Respir J* 1998;11:361-365. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.98.11020361> PMID:9551739
31. Broughton KS, Johnson CS, Pace BK, et al. Reduced asthma symptoms with n-3 fatty acid ingestion are related to 5-series leukotriene production. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1011-17. PMID:9094887

The evaluation of muscle biopsy findings in children with neuromuscular disorders

Nöromusküler hastalığı olan çocuklarda kas biyopsi bulgularının değerlendirilmesi

Güliden DİNİZ¹, Hülya TOSUN YILDIRIM¹, Aycan ÜNALP², Mustafa BARUTÇUOĞLU³, Orkide GÜZEL², Muzaffer POLAT³, Sabiha TÜRE⁴, Figen ÖZGÖNÜL⁵, Gül SERDAROĞLU⁶

¹İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Patoloji Bölümü, ²İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Pediatrik Nöroloji Bölümü

³Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Nöroşirürji Ve Pediatrik Nöroloji Bölümü, ⁴İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi, Nöroloji Bölümü

⁵İzmir Tepecik Eğitim Hastanesi, Pediatrik Nöroloji Bölümü, ⁶İzmir Ege Üniversitesi, Pediatrik Nöroloji Bölümü

ABSTRACT

Objective: The studies considering the clinical and histopathological features of childhood muscle disease are scarce in number worldwide. This study aims to examine the histopathological profile of the children's muscle biopsies evaluated at the Behcet Uz Children's Hospital (BUCH) and determine their correlation with clinical diagnosis.

Methods: We retrospectively reviewed 323 children who underwent muscle biopsy examination between 2004 and 2011 at pathology laboratory of Izmir BUCH. All patients were clinically diagnosed as neuromuscular disorders and biopsy specimens were collected from 5 different centers of neurological disorders.

Results: The mean age of the patients was 6.15 years (3 weeks-18 years). Only 22 cases (6.8%) were older than 14 and 39 (12.07%) were younger than twelve months. Spinal muscular atrophy (n=11; 28.2%) was the most common disease in the infantile group. Dystrophies were diagnosed in 148 (45.7%) patients and 102 of them were dystrophinopathies. Other disorders were 23 primary, 16 inflammatory and 19 metabolic/mitochondrial myopathies and 28 neuropathies. Seventy three (22.9%) patients had similarly affected family members. Consanguinity rate was 25.1%. Serum enzymes alterations, EMG pathologies and fiber type disproportion were determined in 109 (33.7%), 188 (58.2%) and 85 (26.3%) of the patients respectively. There were statistical significant correlations between the types of disease and serum enzyme levels (p=0.001), and age (p=0.015) of the patients.

Conclusion: The present study revealed the panorama of the childhood muscle diseases in western Turkey. We conclude that if avoidance from unnecessary diagnostic and therapeutic interventions was desired, we must be aware of the limitation and diagnostic value of muscle biopsy evaluations in childhood muscle diseases.

Key words: Muscle biopsy, childhood, histopathological evaluation

ÖZET

Amaç: Dünyada çocukluk dönemi kas hastalıklarının klinik ve histopatolojik özelliklerini irdeleyen çalışmalar çok az sayıdadır. Bu çalışma Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi (BUÇH) patoloji laboratuvarında değerlendirilen çocuk kas biyopsilerinin histopatolojik profilini incelemeyi ve klinik ön tanımlarla kas biyopsi sonuçlarının uyumunu değerlendirmeyi amaçlamıştır.

Yöntemler: Dr. BUÇH patoloji laboratuvarında 2004 ile 2011 yılları arasında incelenen 323 kas biyopsisi retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastalar klinik olarak nöromusküler hastalığa sahipti ve kas biyopsi materyalleri 5 farklı nörolojik hastalıklar bölümünden gönderildi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 6,15 idi (3 hafta- 18 yaş). Yalnızca 22 olgu (%6,8) 14 yaşın üstünde, 39 (%12,07) olgu 12 aydan küçüktü. Spinal musküler atrofi (n=11, %28,2) infantil grupta en sık gözlenen patolojeydi. Musküler distrofi tanısı 148 (%45,7) hastaya kondu ve bunların 102'si distrofinopatiydi. Diğer hastalıklar; 23 primer, 16 inflamatuvar, 19 metabolik/mitokondrial miyopati ve 28 nöropatiydi. Yetmiş üç hastada (%22,6) aile öyküsü mevcuttu. Akraba evliliği oranı %25,1 bulundu. Serum enzim yüksekliği, EMG patolojisi ve myofiber tip dağılım bozukluğu sırasıyla 109 (%33,7), 188 (%58,2) ve 85 (%26,3) hastada saptandı. Hastalık tipiyle CPK düzeyleri (p=0,001) ve yaş (p=0,015) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı.

Sonuç: Bu çalışma Türkiye'nin batısındaki çocukluk çağı kas hastalıklarının panoramasını gözler önüne sermiştir. Gereksiz tanısal işlemler ve tedavilerden sakınmak isteniyorsa, çocukluk çağı kas hastalıklarının değerlendirilmesinde kas biyopsisinin sınırlılığının ve tanısal değerinin farkında olmak gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Kas biyopsisi, çocukluk çağı, histopatolojik değerlendirme

Alındığı tarih: 03.07.2012

Kabul tarihi: 09.07.2012

Yazışma adresi: Doç. Dr. Güliden Diniz PhD,
Kıbrıs Şehitleri Cad. 51/11, Alsancak-35220-İzmir
e-mail: agdiniz@windowslive.com

INTRODUCTION

Skeletal muscle biopsy plays an important role in guiding the management of a child thought to have a neuromuscular disorder ⁽¹⁾. But it must be kept in mind that the muscle biopsy is only one facet of the overall diagnostic evaluation of the children with neuromuscular disorders ⁽²⁾. Therefore, the differential diagnosis requires coordination of the clinician, surgical team and pathologists. The clinician must first arrive at a possible diagnosis by synthesizing information obtained from the clinical history, physical examination, laboratory findings and electrodiagnostic studies ⁽³⁾. This information is used to determine the details of biopsy procedures such as choosing the right time for biopsy and selection of muscle to be biopsied. Surgeon must have skills requisite to provide a nontraumatized specimen ⁽¹⁻³⁾.

After the biopsy specimens arrive in the pathology laboratory, they undergo a complex series of studies ^(4,5). Clinical features of neuromuscular disease are highlighted because knowledge of the clinical history is crucial to correctly interpret the histological findings in a skeletal muscle specimen ⁽³⁾. Interpretation of a muscle biopsy specimen can be difficult, because few individual histological findings are specifically diagnostic of a single disorder. Most biopsy specimens exhibit numerous findings in varying degrees, each of which is consistent with an assortment of diagnoses and these findings must be synthesized to arrive at a pathological diagnosis. The muscle pathologist uses knowledge of the clinical features to assist in interpretation of the constellation of pathologic findings in the biopsy, judges the clinical significance of each finding and helps to determine whether additional studies are needed for each patient ⁽⁴⁻⁶⁾.

In this article, we aimed to reveal the diagnostic value of muscle biopsy in children with neuromuscular disorders, to emphasize the importance of collaboration with the clinician and muscle pathologist and to exhibit the panorama of the childhood muscle diseases in western Turkey.

MATERIAL and METHODS

The study was performed at the Pathology Laboratory of the Izmir Dr. Behcet Uz Children's Hospital from January 2004 through December 2011. Three hundred and twenty three children with neuromuscular disorders were included in this study. Individual patient database was reviewed in all cases and detailed clinical information of the patients was recorded including age, status of functional ability associated complaints like muscle weakness and respiratory distress, detailed family history and consanguinity. Neurological examination and laboratory findings were also evaluated. Laboratory evaluation included analyses of serum creatine kinase (CK), serum aspartate aminotransferase (AST), and nerve conduction and electromyographic (EMG) tests. Most of the muscle biopsy specimens were from gastrocnemius muscle (n=310). The remaining biopsy specimens were from the deltoid muscle.

Specimens were frozen in isopentane cooled in liquid nitrogen and 8 to 12-micron sections were cut using cryostat. Slides were stained with hematoxylin-eosin (HE), Gomori's trichrome, modified Gomori's trichrome (Engel-Cunningham modification), oil red-O, Periodic Acid Schiff (PAS), D-PAS, crystal violet stains. In enzymatic histochemical techniques nicotinamide adenine dinucleotide tetrazolium reductase (NADH-TR), succinate dehydrogenase (SDH), cytochrome oxidase (COX) and combined COX-SDH stains were used. Besides, spectrin (Novocastra, UK, NCL-spec1), dystrophin N-terminus (Novocastra, UK, NCL-dys3), adhalin (Novocastra, UK, NCL-a-sarc), other sarcoglycans (beta, delta, gamma; Novocastra, UK, NCL-b-d-g-sarc), laminin alpha-2 chain (Novocastra, UK, NCL-merosin), myotilin (Novocastra, UK, NCL-myotilin), collagen VI (Novocastra, UK, NCL-COLL-VI), β -dystroglycan (Novocastra, UK, NCL-b-DG), HLA Class 1 (Novocastra, UK, NCL-HLA-ABC), NCAM (ThermoScientific, CA, USA, CD56), nitric oxide Synthase-1 (Novocastra, UK, NCL-NOS-1), emerin (Novocastra, UK,

NCL-emerin), caveolin 3 (Novus Biologicals, CA, USA, NB110-5029), calpain 3 (Abcam, Cambridge, UK, ab103250) and dysferlin (Novo-castra, UK, NCL-Hamlet-2) antibodies were used for immunohistochemical analyses. Myosin heavy chain fast (Novo-castra, UK, NCL-MHCf) antibody was used for discriminating fiber type, and myosin heavy chain neonatal (Novo-castra, UK, NCL-MHCn) antibody was used for identification of pathological immature fibers.

Spearman's correlation analysis and chi-square test for the comparison between groups were performed for statistical analysis. P values less than 0.05 were considered to be statistically significant.

RESULTS

The mean age of the children was 6.15 ± 4.6 years ranging from 3 weeks to 18 years. Detailed clinical characteristics of the patients were presented in Table 1. The majority of the patients presented some degree of muscle weakness. Others were suspected to have a neuromuscular disorder with high creatine kinase (CK) and/or transaminase levels. In floppy infants, muscle biopsies were performed for differential diagnosis. Seventy three patients (22.6%) had similarly affected family members. Consanguinity rate was 25.1% (n=81). Physical examination at the time of diagnosis revealed muscle weakness in all patients.

Table 1. Clinical Characteristics of children.

Features	Patient Number	Percent
Positive family history	73	22.6%
consanguinity	81	25.1%
Associated congenital anomalies	18	5.5%
Increased enzym level	109	33.7%
Pathological EMG findings	188*	72.3% (of 260 patients)
Pathological genetics findings	20**	60.2% (of 33 patients)

* EMG could not be performed in 63 (19.5%) patients and most of them were in infantile age group. **Genetics investigations were performed in only 33 patients (10.2%)

One hundred and nine patients (33.7%) had at least one abnormal muscle serum enzyme level. Needle electromyogram was performed in 260 patients (80.5%) and was classified as myopathic in 182 (56.3%), neuropathic in 6 (1.9%) and normal in 72 (22.3 %) cases. EMG could not be performed in some patients, especially in the infantile age group. Final diagnosis was assigned on the basis of muscle biopsy findings (Table 2). There were only minimal number of abnormal findings in the muscle biopsy specimens of 89 children (27.6%). These biopsies were reported as normal or nearly normal striated muscle tissues. Other 234 children (72.4%) had a muscle disease. In 23 patients (7.1%), nonspecific myopathic changes such as alterations of myofiber size and shape, increased number of internal nuclei, fiber degeneration, and fiber type disproportions were determined and they were simply classified as congenital myopathy. Myofibrillar myopathy (MFM) and centronuclear myopathy (CNM) were also diagnosed in muscle biopsies which were also included in this group. In patients with metabolic and mitochondrial diseases, diagnoses were confirmed with electron microscopic and/ or genetic investigations. Type 1 fiber atrophy was determined in 12 patients (3.7%), while type 2 fiber atrophy in 72 (22.3%). In addition in one case (0.3%), there was no fast myosin staining and it was diagnosed as myopathy with myosin heavy chain defect. In the other 238 patients (73.7%) fiber type distribution was normal.

Muscular dystrophies (MD) were the most common disease (45.8%) in this series and in 102 patients

Table 2. Profile of Muscle biopsy diagnosis (n=323).

Disorder	Patient Number	Percent
Minimal changes	89	27.6%
Congenital myopathy	23	7.1%
Muscular dystrophy, dystrophin negative	102	31.6%
Muscular dystrophy, dystrophin positive	46	14.2%
Neuropathy/ spinal muscular atrophy	28	8.7%
Metabolic / mitochondrial myopathy	19	5.9%
Inflammatory myopathy	16	5%

with muscular dystrophy, sarcolemmal dystrophin defects were determined. The distribution of the dystrophin positive muscular dystrophies was shown in Table 3. Frequency of neuromuscular disorders exhibited differences according to the age (Table 4 and Table 5). Dystrophin positive muscular dystrophy

Table 3. Subtypes of dystrophin positive Muscular dystrophies (n=46).

Type of Dystrophine positive Muscular Dystrophy	Patient Number	Percent
Limb Girdle MD Type 2C (Gamma Sarcoglycan deficiency)	15	32.6%
Limb Girdle MD Type 2B (Dysferlin deficiency)	2	4.3%
Congenital Muscular dystrophy, (merosin positive or negative)	10	21.8%
Limb Girdle MD Type 2E (Beta dystroglycan deficiency)	2	4.3%
Limb Girdle MD Type 2D (Alpha dystroglycan deficiency)	1	2.2%
Emery Dreifuss MD (Emerin deficiency)	4	8.7%
Not otherwise specialized MD	12	26.1%

Table 4. Profile of Muscle biopsy diagnosis in infantile group (n=39).

Disorder	Patient Number	Percent
Minimal changes	16	41%
Congenital myopathy	3	7.7%
Muscular dystrophy, dystrophin negative	2	5.1%
Muscular dystrophy, dystrophin positive	3	7.7%
Neuropathy/ spinal muscular atrophy	11	28.2%
Metabolic / mitochondrial myopathy	4	10.3%

Table 5. Profile of Muscle biopsy diagnosis in older age group (n=22).

Disorder	Patient Number	Percent
Minimal changes	8	36.4%
Congenital myopathy	2	9.1%
Muscular dystrophy, dystrophin negative	3	13.6%
Muscular dystrophy, dystrophin positive	4	18.2%
Neuropathy/ spinal muscular atrophy	3	13.6%
Metabolic / mitochondrial myopathy	1	4.5%
inflammatory	1	4.5%

was the most common disease in the older (18.2%) age group and neuropathy (28.2%) was the most common disease in the infantile age (0-1 years) group.

In Spearman's correlation analysis, there were statistical significances between the types of neuromuscular disease and the elevation of muscle enzymes ($p=0.001$) and age of the children ($p=0.015$).

DISCUSSION

Relatively little information about the frequency of neuromuscular disorders (NMDs) in childhood has been published ⁽⁶⁻¹²⁾. Strehle et al. reported that the NMDs affect approximately one in 3500 children worldwide and X-linked dystrophinopathy has the highest incidence among them ⁽¹¹⁾. Knowledge of NMDs has expended dramatically during the last 4 decades thanks to modern pathological techniques and genetics. Currently the dystrophinopathies and most limb girdle muscular dystrophies (LGMDs) can be diagnosed immunohistochemical staining on the muscle tissues ^(4-6,13). With occasional exceptions, evaluation of muscle biopsy is an essential element in the assessment of a child with suspected myopathy ⁽¹³⁻¹⁸⁾. Muscle biopsy is also indicated for the diagnosis of various systemic disorders and the evaluation of suspected mitochondrial dysfunction ^(1-3,19). In this study, we determined that the muscular dystrophies (MDs) especially caused by dystrophin deficiency was the most common NMD in the children. Some type II LGMDs were also diagnosed by immune histochemical staining. In addition, a centronuclear myopathy case with a novel genetic mutation was determined with muscle biopsy ^(17,18).

The patient's history and the profile of the disease are often informative in the diagnostic procedures of neuromuscular disorders. For example, a rapid onset of symptoms is suggestive of an inflammatory myopathy, whereas insidious progression favors other noninflammatory myopathies such as metabolic myopathy, muscular dystrophy and most of congenital

myopathies ⁽¹⁻³⁾. Inflammatory myopathies are infectious in origin or immune mediated ⁽²⁾. Recently the percent of inflammatory disorders which are diagnosed with muscle biopsies is decreased, because the laboratory findings aid in differential diagnosis. Therefore evaluation of muscle biopsy is rarely required. In our series, only 16 children (5%) have inflammatory myopathies.

Pathologic alterations in muscle fibers are conventionally classified as myopathic or neuropathic ⁽³⁻⁶⁾. The disorders of neuromuscular junction are generally diagnosed with electrophysiological studies and muscle biopsy is not performed ⁽²⁰⁾. The distinction between neurological diseases and congenital muscular dystrophies may be difficult in infantile cases without histopathological examination ⁽⁷⁾. Especially in the floppy infants who require persistent mechanical ventilator support, EMG couldn't be performed. Patient's history may not be suggestive, either. Because both the neurogenic processes and congenital myopathies have the similar insidious progression, muscle biopsy can help to determine whether a neonate has a neurogenic or myogenic disorder, which is a relatively common issue prompting performance of a biopsy ^(6,7,20). In this series, muscle biopsies were also very useful for the differential diagnosis of neuropathies, especially in infantile cases. In 72.4% of the children with clinically suspected muscle disease, the presence of muscle disease was confirmed histopathologically. This high percentage was an indicator of good clinicopathologic correlation.

The patients with mitochondrial diseases may have several mutations in the mitochondrial DNA. However, most mutations are organ specific and could not been demonstrated in blood samples ^(4,19). Electron microscopy is also of limited use in the diagnosis of mitochondrial disease. Because in normal muscle, there are abnormal fibers which accumulate with aging and it's critical to know the percentage of abnormal fibers ⁽⁴⁾. Mitochondria are more numerous in type 1 fibers than type 2 fibers and they

are normally found in four locations within the muscle fiber: in intermyofibrillar region adjacent to the Z discs, beneath the sarcolemma, at the poles of nuclei and at motor end plates. The subsarcolemmal mitochondrial masses are particularly prominent in the muscle of children and the point which they become abnormal is sometimes hard to judge ⁽⁴⁾. On the other hand the ragged red fibers were being noticeable with the Modified Gomori's trichome staining in chronic mitochondrial diseases and in muscle biopsy of children with the mitochondrial myopathies, no ragged red fibers were shown with histochemical stains ⁽¹⁹⁾. Therefore enzyme activity revealed on muscle biopsy is an important diagnostic tool in mitochondrial diseases especially in early childhood ^(19,21,22).

In summary, it must be kept on mind that the histopathologic examination of muscle tissue is only one component of the total diagnostic effort and it mustn't be isolated from the patient's history, physical examination and relevant laboratory tests. Paradoxically, in some disorders such as mitochondrial dysfunction, spinal muscular atrophy and most of the muscular dystrophies, differential diagnoses are very difficult without the evaluation of muscle biopsy specimens.

REFERENCES

1. Bove KE. Neuromuscular Diseases. In: Stocker JT, Dehner LP, Pediatric Pathology. 2nd edition, Vol2, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2002:1272-318.
2. Heffner RR, Balos LL. Muscle biopsy in neuromuscular disease. In: Mills SE, Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology; 4th edition, Vol1, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2004:111-135.
3. Dubowitz V. Diagnosis and classification of the neuromuscular disorders. In: Muscle Disorders in Childhood, 2nd edn. Ed. Dubowitz V. Philadelphia, WB. Saunders Co. 1995; pp 1-33.
4. Carpenter S, Karpati G: Pathology of Skeletal Muscle. 2nd edition, New York, Oxford University press, 2001:382- 393.
5. Dubowitz V, Sewry CA. Muscle Biopsy, A practical Approach. 3rd edition. China, Saunders Elsevier, 2007.
6. Diniz G, Barutcuoglu M, Unalp A, Aktas S, Uran N, Apa H, et al. Evaluation of the relationship between urogenital abnormalities and neuromuscular disorders. *Eastern Medical Journal* 2008;13(1-2):19-24.
7. Dua T, Das M, Kabra M, Bhatia M, Sarkar C, Arora S, et al. Spectrum of floppy children in Indian scenario. *Indian Pediatr* 2001;38(11):1236-43.

- PMid:11721063
8. Tangsrud SE, Halvorsen S. Child neuromuscular disease in southern Norway. Prevalence, age and distribution of diagnosis with special reference to "non-Duchenne muscular dystrophy". *Clin Genet* 1988;34(3):145-52.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0004.1988.tb02854.x>
 9. Emery AE. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases--a world survey. *Neuromuscul Disord* 1991; 1(1):19-29.
[http://dx.doi.org/10.1016/0960-8966\(91\)90039-U](http://dx.doi.org/10.1016/0960-8966(91)90039-U)
 10. Darin N, Tulinius M. Neuromuscular disorders in childhood: a descriptive epidemiological study from western Sweden. *Neuromuscul Disord* 2000;10(1):1-9.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0960-8966\(99\)00055-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0960-8966(99)00055-3)
 11. Stehle EM. Long-term management of children with neuromuscular disorders. *Jornal de Pediatria* 2009;85(5):379-84.
<http://dx.doi.org/10.2223/JPED.1929>
PMid:19830355
 12. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper LA, Orav EJ, Clunie S, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA* 2006;296(15):1867-76.
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.296.15.1867>
PMid:17047217
 13. Apa H, Kayserili E, Hızarcıoğlu M, Gülez P, Özsü E, Uran N, Diniz AG. Farklı başvuru nedenleriyle gelen ve rastlantısal transaminaz yüksekliği saptanan muskuler distrofi olgularımız. *İzmir Tepecik Eğitim Hastanesi Dergisi* 2007;17(1):45-9.
 14. Eryaşar G, Seçil Y, Beckmann Y, İnceoğlu Kendir A, Diniz AG, Başoğlu M. İki olgu nedeniyle disferlinopati. *Türk Nörol Derg* 2011;17(1):45-50.
 15. Diniz G, M.Barutçuoğlu, H.Apa, N.Uran ve S.Aktaş. "Myofibriler miyopati: Olgu sunumu ve literatür taraması." *Ege Pediatri Bülteni* 2007;14(1):29-32.
 16. Selcen D, Ohno K, Engel AG. Myofibrillar myopathy: clinical, morphological and genetic studies in 63 patients. *Brain* 2004;127:439-451. D38.
 17. Diniz G, Barutçuoğlu M, Aktaş S, Hızlı T ve Aydoğan A. "İnmemiş testis olgusunda saptanan sentro-nükleer miyopati: Olgu sunumu." *Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi* 2007;16: 122-5.
 18. Böhm J, Yiş U, Ortaç R, Cakmakçı H, Kurul SH, Dirik E, et al. Case report of intrafamilial variability in autosomal recessive centronuclear myopathy associated to a novel BIN1 stop mutation. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:35.
<http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-5-35>
PMid:21129173 PMCID:3014877
 19. Diniz G, Sarıtaş T, Aktaş S, Tavlı V, Uran N, Ortaç R, et al. Bir Kearns Sayre sendromu Olgusu (Çocukluk çağında gelişen mitokondriyal hastalıkların tanısında enzim boyalarının önemi) *Türk Patoloji Dergisi* 2009;25:53-6.
 20. Finnis MF, Jayawant S. Juvenile myasthenia gravis: a paediatric perspective. *Autoimmune Dis* 2011;2011:404101.
 21. Uusimaa J, Remes AM, Rantala H, Vainionpää L, Herva R, Vuopala K, Nuutinen M, Majamaa K, Hassinen IE. Childhood encephalopathies and myopathies: A prospective study in a defined population to assess the frequency of mitochondrial disease. *Pediatrics* 2000;105:598-603.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.105.3.598>
PMid:10699115
 22. Scaglia F, Towbin JA, Craigen WJ, Belmont JW, Smith EO, Neish SR, et al. Clinical spectrum, morbidity, and mortality in 113 pediatric patients with mitochondrial disease. *Pediatrics* 2004;114(4):925-31.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2004-0718>
PMid:15466086

Viral serology of patients admitted with asthma exacerbation

Astım atağı ile başvuran hastalarda viral seroloji

Banu Gülcan ÖKSÜZ¹, Yasin YILDIZ¹, Abdullah GÜVENLİ², Mahir İĞDE³

¹Samsun Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Samsun

²Refik Saydam Hıfızısıhha Enstitüsü Laboratuvarı, Samsun

³Samsun Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Alerji Bölümü, Samsun

ABSTRACT

Objective: One of the factors which triggers asthma exacerbation is viral infections. Rhinovirus and Respiratory Syncytial Virus are frequent isolates. In this study active bacterial agents in acute asthma exacerbations and detection of the dominant viruses in our region were investigated.

Methods: This study was performed with 35 randomly selected pediatric patients. Twenty-one of them were admitted with acute exacerbation of asthma, and followed up in our allergy outpatient clinic between October 2011-February 2012 with diagnosis of asthma. As the control group 14 non-asthmatic patients who suffered from respiratory tract infections were included. Patients' nasopharyngeal swab specimens were studied for the viral serologic panels with the method of multiplex PCR.

Results: General characteristic features of the groups were similar. In asthmatic group 12 patients (57%), in the control group 3 patients (21%) had virus positive results. The most commonly encountered virus in the asthmatic group were Respiratory Syncytial Virus (n:5; 41.6%) and Human Rhinovirus (n:4; 33.3%), in the control group Adenovirus (n:1; 33.3%), Influenza A Virus (n:1; 33.3%), Influenza B Virus (n:1; 33.3%) were detected.

Conclusion: Viral infections are the leading factors of asthma exacerbations. To determine the agent may be important for the prophylaxis and new therapies for the attacks. Viruses were isolated from a small number of patients in our study but studies with the large number of populations with different asthma phenotypes are needed to develop effective treatment strategies against asthma attacks which are triggered with specific viral pathogens seen regionally.

Key words: Children, asthma, asthma exacerbation, viral infections, multiplex PCR analysis

ÖZET

Amaç: Astım atağını tetikleyen faktörlerden birisi de viral enfeksiyonlardır. En sık etken olarak Respiratuar Sinsityal Virus ve Rhinovirus izole edilmektedir. Bu çalışmada akut astım atağındaki aktif ajanlar ve bölgemizdeki dominant virüsler araştırılmıştır.

Yöntemler: Çalışmaya randomize olarak 35 pediatrik hasta alınmıştır. Çocuk Alerji Polikliniği'ne de astım tanısıyla takipli hastalardan Ekim 2011-Şubat 2012 tarihleri arası akut astım atağı kliniği ile başvuran 21 hasta, kontrol grubu olarak astımı olmayan solunum yolu enfeksiyonu şikayetleri ile genel çocuk polikliniklerine başvuran 14 hasta alınmıştır. Tüm hastaların nasofarengeal sürüntü örneklerinde multipleks PCR yöntemi ile viral seroloji paneli çalışılmıştır.

Bulgular: Grupların genel karakteristik özellikleri benzerdi. Astım atağı ile gelen hastaların 12'sinde (%57), kontrol grubunda 3 olguda (%21) virüs izole edildi. En sık çok izole edilen virüs astmatik grupta Respiratuar Sinsityal Virus (n:5; %41.6), Human Rhinovirus (n:4; %33.3) iken kontrol grupta, Adenovirus (n:1; %33), Influenza A Virus (n:1; %33), Influenza B Virus (n:1; %33) olarak dağılım göstermekteydi.

Sonuç: Viral enfeksiyonlar astım ataklarının önde gelen nedenleridir. Etkeni saptamak ataklardan korunma ve yeni tedavilerin geliştirilmesi için önemli olabilir. Çalışmamızda küçük sayıda hastada virüs izole edilmiştir fakat bölgesel olarak görülen farklı viral patojenlerin tetiklediği astım ataklarına karşı etkin tedavi stratejileri geliştirmek için, farklı astım fenotipleri ile daha geniş popülasyonlu çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Çocuk, astım, astım atağı, viral enfeksiyonlar, multipleks PCR analizi

Alındığı tarih: 12.06.2012

Kabul tarihi: 03.07.2012

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Banu Gülcan Öksüz,
Samsun Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları
Hastanesi, 55100-Samsun
e-mail: banugulcan@gmail.com

INTRODUCTION

Bronchial asthma is a chronic disease of airways which progresses with eosinophilic and epithelial desquamation. It is the most common chronic respiratory disorder in childhood.

Environmental factors are thought to be more effective than genetic factors. Atopy and allergy are thought to be risk factors for the development of asthma. Immunological sensitization plays a role in the development of asthma due to exposure to allergens at an early age. As a result of genetic predisposition, atopy, exposure to allergens, environmental factors, chronic inflammation form and bronchial hyperresponsiveness develop. As a result of inflammatory process wheezing, shortness of breath, episodes of cough in the night and morning develop. Asthma exacerbations are episodes of acute bronchospasm attacks during the course of the disease ⁽¹⁾. The most common reasons of the exacerbations are the environmental factors of viral which viral infections are most commonly seen ⁽²⁾.

Considering the asthma attacks can increase in frequency, and severity with viral infections, which can affect the patients, it is important to determine the involvement of these infections for the prevention and management of asthma attacks.

The Black Sea region of Turkey is at a higher risk for allergies because of its geographic situation, A study has not been made about this subject in this region of our country yet. So in this study we aimed to find out which viral factor is dominant in asthma exacerbations in our location.

MATERIAL AND METHODS

Study population

Thirty five patients were randomly selected for the study, 21 of whom were admitted with acute asthma attack to the Children's Allergy Outpatient Clinic of Samsun Maternity and Children Hospital between October 2011-February 2012. Fourteen patients were

selected as the control group who had clinical symptoms of respiratory infections admitted to the General Pediatric Outpatient Clinics of Samsun Maternity and Children Hospital during the same period.

Subjects

Age, gender, biochemical and C-reactive protein (CRP) test results were recorded, and nasopharyngeal swab samples were obtained from all of the patients at the time of the admission to the hospital.

Asthma group was treated at the allergy clinic, and the control group was treated at the general outpatient clinics. They were sent home after stabilization of the symptoms. Asthma group was followed up for 4 months for recurrent attacks.

Detection of respiratory viruses

Nasopharyngeal swab samples were taken from the patients and studied at Institute of Refik Saydam Hygiene Center Laboratory. Viral DNA/RNAs were isolated automatically using EZ1 XL (Qiegen) with the virus RNA/DNA isolation kits (Qiagen, EZ1 Virus Mini Kit v2.0).

Procedure of mixture was made with the isolates by automatic Qiagility pipetting device (Qiagen) with Seeplex RV15 ACE Detection PCR kits (Seegene). Then all of the PCR mixtures were amplified at 2720 ABI Thermal cycler device (Applied Biosystem) by the method of polymerase chain reaction (PCR) analysis. Samples were examined at Invitrogen E-Gel Agarose System after electrophoresis procedure was made at 2% agarose gels.

As the viral panel, Respiratory Syncytial Virus A (RSV A), Respiratory Syncytial Virus B (RSV B), Influenza A, Influenza B, Adenovirus A/B/C/D, Parainfluenza Virus Type 1.2.3.4, Coronavirus 229E/NL63, Coronavirus OC43, Rhinovirus A/B/C, Bocavirus Type 1.2.3.4, Metapneumovirus, Epstein-Barr Virus, Enterovirus A/B/C were studied from the nasopharyngeal swabs.

Statistical Analysis

All statistical analyses were performed using SPSS Windows version 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The chi square test was used to compare percentages and p values of less than 0.05 were considered significant.

RESULTS

Age range of the patients admitted to the pediatric allergy outpatient clinic with acute asthma exacerbations was 10-160 months, and mean age was 64.7 months. In the control group age range was 12-144 months and the mean age was 85.7 months ($p=0.167$). The male/female ratio was 11/10 (53%, 47%) in the asthmatic, and 10 /4 (%71, %21) in the control groups ($p=0.26$).

Mean leukocyte count (WBC) was 10072/mcl in asthmatic, and 9475/mcl in the control group ($p=0.682$). Mean CRP level was 0.86 mg/dl in the asthmatic, 1 mg/dl in the control ($p=0.062$) groups. Mean eosinophil count was 286/mcl, in the asthmatic and 264/mcl in the control ($p<0.01$) group (Table 1).

Viruses were isolated from 12 patients (%57) in the asthmatic, and 3 (%21) in the control group ($p<0.01$). Virus panel results in the asthmatic group were Respiratory Syncytial Virus (RSV) (n:5; 41.6%), Human Rhinovirus (HRV) (n:4; 33.3%), Influenza A Virus (n:2; 16.6%), Adenovirus (n:1; 8.3%). In the control group Adenovirus (n:1; 33.3%), Influenza A Virus (n:1; 33.3%), Influenza B Virus (n:1; 33.3%) were detected (Table 2).

Table 1. Characteristic features of the patients in the groups.

	Asthmatic (n:21) Mean±Standart deviation	Control (n:14) Mean±Standart deviation	P
Age (month)	64.7±37.959	85.7±44.617	0.167
Gender (M/F)	11/10	10/4	0.26
WBC/mcl	10072±4400.108	9475±3828.787	0.682
CRP mg/dl	0.86±2.026	1±2.202	0.062
Eosinophil/mcl	286±264.619	264±184.132	<0.01

Table 2. Distribution of viruses isolated in the groups.

	Asthmatic (n=12)	Control (n=3)
Virus isolated	12(57%)	3(21%)
RSV	5(41.6%)	0(0%)
HRV	4(33.3%)	0(0%)
Influenza virusA	2(16.6%)	1(33%)
Influenza virusB	0(0%)	1(33%)
Adenovirus	1(8.3%)	1(33%)

None of the virus isolated or non-isolated patients with asthma attack were hospitalized, all patients were sent home after stabilization with outpatient treatments.

DISCUSSION

Asthma attacks are generally triggered by viral infections in childhood. Our study also supported this idea. We aimed to find which virologic factors triggered asthma exacerbations of our pediatric patients living in our region.

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways characterized by recurrent attacks. Three mechanisms are responsible. These are, reversible airway obstruction, airway inflammation and increased sensitivity of the airways. It is the most common chronic disease in childhood ⁽³⁾.

The starting age of the disease is about 1 year in 30% of the patients. First symptoms occur in 80-90% of the patients before 4-5 years of age. The prevalence of the disease is observed 2 times more in the boys than girls at the early ages. This ratio gradually becomes equal towards the adolescent ages than reverses in adulthood.

Among the etiologic factors gender, allergy, atopy, diet, race, socioeconomic status, smoking, air pollution, exercise, perinatal factors, bronchial hyperresponsiveness, stress, drugs and viral infections can be enumerated.

Clinically, coughing attacks, wheezing, shortness of breath are seen. These symptoms usually occur at

night and early morning hours. The most important and the most common environmental trigger of acute exacerbation of asthma, except allergens, even in the patients who are under treatment, are the viral infections ^(1,2). So our study performed a regional research of virologic factors which triggered our children's asthma exacerbations

However respiratory infections clinically differ from each other. Most of them cause acute upper or lower respiratory illnesses, wheezing, bronchiolitis, pneumonia, cold and flu-like symptoms, bronchopneumonia, dyspnea and asthma exacerbations. In winter these viruses also aggravate the symptoms of asthma. In asthmatic patients clinical findings may differ according to the agent, its viremia time and localities. With seasonal occurrence, the frequency of attacks may increase. HRV makes a peak in autumn, RSV in winter and spring time. In younger ages, Respiratory Syncytial Virus can be serious enough to necessitate hospitalizations. Although Adenovirus and Influenza viruses are seen less than others, they may be more severe in asthma. Some Adenovirus subtypes may be fatal (10%) in younger ages.

Risk factors that cause the development of these viral infections are nursery at home, smoking, dusty and crowded environment, having large number of siblings and low socioeconomic status ⁽⁴⁾. Viral infections change the autonomic innervation of the respiratory tract in favor of the cholinergic system, disrupt epithelial integrity, increase airway inflammation, and accelerate development of exacerbations. General opinion is that viral respiratory infections do not cause asthma but they are important triggers in asthma ^(2,3).

Epidemiologic studies show that 80% of childhood asthma exacerbations are associated with viral upper respiratory tract infections ⁽⁵⁾. In our study viral serology was positive in 57% of the patients in the asthmatic group. Among respiratory viruses HRV found to be the most common agent in 24.5% ⁽⁶⁾, and 50% ⁽⁷⁾ of the patients, respectively. Ozcan et al. ⁽⁸⁾ isolated HRV from 53.8% of the patients with acute

exacerbations of asthma, and found Rhinovirus in 35.6% of the patients.

In a study performed in patients aged 3 months and 16 years, viral causative agent was detected in 78% of the patients. RSV was found about 40% of them as the most frequent viral agent ⁽⁶⁾. We also isolated RSV mostly (41.6%), then HRV (33.3%), Influenza virus (16.6%), Adenovirus (8.3%) in descending order of frequency. As is known, RSV is seen in younger ages, when the study groups' age range included smaller patients ⁽⁶⁾, RSV was found to be the dominant agent as in our study. Generally, studies have demonstrated that in about 2.4 % of asthma attacks adenovirus were detected (8). In a study made by Sackesen et al. ⁽⁹⁾, the frequencies of Adenovirus in asymptomatic and symptomatic asthmatic patients, healthy controls and wheezy children were found to be 33.3, 71.4, 37 and 62.96%, respectively. Adenovirus was detected in higher number of patients with asthma exacerbation and in children with wheezing than in patients without asthma exacerbation and in the healthy controls ($p < 0.05$). We isolated Adenovirus from 8.3% of the asthmatic patients which was relatively higher when compared with other studies. As Adenovirus is a serious respiratory airway pathogen, in our region this agent may be an important risk factor for the asthmatic patients.

In younger children the cause is the Respiratory Syncytial Virus in the foreground. Among other factors, Influenza virus, Parainfluenza virus, Metapneumovirus, Respiratory Syncytial Virus, Bocavirus, Adenovirus, Human Coronavirus, Enterovirus, bacterial agents as Mycoplasma Pneumoniae, Chlamydia Pneumoniae have been identified. But these agents have not been associated with the severity of attacks ⁽¹⁰⁾. In our study we did not isolate Parainfluenza virus, Bocavirus, Metapneumovirus, Coronavirus and Enterovirus. We didn't study bacterial agents cultured from nasopharyngeal swabs.

Rakes et al. ⁽¹¹⁾ found most commonly HRV in cultures obtained from children with asthma attacks.

And they also found synergistic relationship between presence of allergen specific IgE, eosinophilia and acute virus-induced wheezing. Although general properties were similar in both of the groups we found significant differences between the eosinophil counts of the groups ($p<0.01$). So this result supports the role of eosinophilia in asthma.

In a prospective cohort study, patients with the diagnosis of asthma at the ages of 6-14 years were followed up for a period of 1 year. They were assessed according to their gender, levels of control of asthma treatment, their therapies, asthma symptoms, presence of atopy, and lung function test results. Their nasal swab samples were studied by immunofluorescence and PCR methods. Virus detection rates were found to be equal in the non-asthma respiratory illnesses and asthma exacerbations (34.8-39.2%)⁽¹²⁾. We isolated viruses from 57% of the patients in the asthmatic, and 21% of the control groups. There was a significant difference in virus detection rates between asthmatic and control groups ($p<0.01$). These results were also compatible with the literature.

The pathogenetic mechanism of virus in acute asthma exacerbation was unclear. Type 3 IFN λ were found higher in HRV+ patients with wheezing than HRV- ones. And these patients were clinically worse. Interestingly HRV+ cases had fewer attacks of wheezing during follow up than HRV-ones⁽¹³⁾. HRV was believed to be asthmogenic⁽¹⁴⁾. Our patients were followed up for 4 months after the attack. In none of them attacks recurred.

In a large study performed during the 2003-2009 Influenza seasons and 2009 pandemics, the records and the diagnosis of the patients aged between 2-17 years with asthma, status asthmaticus or acute asthma attack were examined. During the influenza season 32% of the children hospitalized with Influenza had asthma, while during the 2009 pandemics 44% had asthma. Compared with asthmatic children with seasonal Influenza, a higher proportion with 2009 pandemic H1N1 Influenza required intensive care (16 vs 22%; $p=0.01$) and were diagnosed with pneumonia

(40 vs 46%; $p=0.04$), whereas equal proportions had respiratory failure (5 vs 5%; $p=0.8$) and died (1 vs 1%; $p=0.4$). More asthmatic children with Influenza A (seasonal or pandemic) had diagnoses of asthma exacerbations compared with those with Influenza B (51 vs 29%; $p<0.01$)⁽¹⁵⁾. In our study Influenza virus was detected in 2 asthmatic patients (16%). None of the virus detected patients were hospitalized or had bad prognosis.

As it is known that HRV and Influenza Virus are the most frequent virus in the children with upper airway tract infections, Influenza Virus was shown to be the most frequent one^(16,17). We also isolated Influenza Virus as the dominant agent from the control group (Influenza A 33.3%, Influenza B 33.3%). The etiologic differences between asthmatic and control groups might be due to the patients response to the viral agent, immunity and asthma pathology.

In an analysis of gene expression of Rhinovirus in asthmatic and normal individuals' bronchial epithelial cells, up and down-regulated genes were found corresponding to the immune response. Probably the changes in the Rhinovirus infected cells were also present in the cells before the impact of infection^(20,21).

The role of respiratory viruses in exacerbations of asthma depends upon the host's immune preexisting immunity, asthma phenotype, environmental factors and infectious agents. Determination of the agent in the seasons with higher prevalence of asthma (such as HRV in autumn) is not necessary. If required, quick recognition of specific viral syndromes (Influenza virus during the winter months) with rapid tests may be necessary to begin early antiviral treatment⁽²²⁾.

There is not a clear idea about the benefits or harms of Influenza vaccine in preventing acute asthma attacks. It is believed that Influenza vaccine do not cause an acute asthma attack⁽²¹⁾. There are studies showing that the vaccination reduced the rate of acute asthma exacerbations about 22-41%⁽²²⁾. Even vaccination do not decrease the frequency of asthma

attack, but it can prevent the complications of infections and increase the patient's quality of life ⁽²³⁾.

It is unnecessary to use antibiotics during an attack because of the low incidence of bacterial infection. In our study none of the virus isolated or non-isolated patients with asthma attack hospitalized, all patients were sent home after stabilization with outpatient treatments. Exacerbations associated with viral infections are still not well responsive to asthma treatment and the new antiviral therapies, researches, vaccines are needed which are specific for unique viral pathogens ⁽²⁴⁾.

CONCLUSION

Viral infections are the most important triggering factors of asthma and knowing their impact on disease may be helpful in protecting children from attacks. Better understanding of these impacts will effect the new approaches for the primary prevention of asthma exacerbations.

The results of our study are interesting because such a study has not been made in our region yet. Besides, the results were similar to the literature findings, except rates of RSV, Influenza and Adenovirus. So this study is important for emphasizing the importance of such viruses which are not seen frequently (RSV, Adenovirus, Influenza virus etc). We isolated viruses from a small number of patients, so studies with a large number patients with different asthma phenotypes are needed to develop effective treatment strategies against asthma attacks which are triggered with spesific viral pathogens seen regionally.

REFERENCES

- Akinbami LJ, Moorman JE, Garbe PL, Sondik EJ. Status of childhood asthma in the United States, 1980-2007. *Pediatrics* 2009;123(Suppl. 3):S131-S145. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2008-2233C> PMID:19221156
- Martinez FD. Managing childhood asthma: challenge of preventing exacerbations. *Pediatrics* 2009;123(Suppl 3):S146-50. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2008-2233D> PMID:19221157
- Wong GW, Hui DS, Chan HH, et al. Prevalence of respiratory and atopic disorders in Chinese schoolchildren. *Clin Exp Allergy* 2001;31(8):1225-31. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2222.2001.01140.x>
- Nimmagadda S.R, Evans R. Allerji: Etiology and epidemiology. *Pediatr Rev* 1999;20(4):111-5. <http://dx.doi.org/10.1542/pir.20-4-110>
- Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ* 1995;310(6989):1225-1229. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.310.6989.1225> PMID:7767192 PMCID:2549614
- Maffey AF, Barrero PR, Venialgo C, Fernández F, Fuse VA, Saia M, et al. Viruses and atypical bacteria associated with asthma exacerbations in hospitalized children. *Pediatr Pulmonol* 2010;45(6):619-25. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.21236> PMID:20503289
- Thumerelle C, Deschildre A, Bouquillon C, et al. Role of viruses and atypical bacteria in exacerbations of asthma in hospitalized children: a prospective study in the Nord-Pas de Calais region (France). *Pediatr Pulmonol* 2003;35(2):75-82. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.10191> PMID:12526066
- Ozcan C, Toyran M, Civelek E, Erkoçoğlu M, Altaş AB, Albayrak N, et al. Evaluation of respiratory viral pathogens in acute asthma exacerbations during childhood. *J Asthma* 2011;48(9):888-93. <http://dx.doi.org/10.3109/02770903.2011.606579> PMID:21883035
- Sackesen C, Pinar A, Sekerel BE, Akyon Y, Saraclar Y. Risk Factors Associated with Hospital Admission among Healthy Children with Adenovirus Infection. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2005;47:227-231. PMID:16250306
- Leung TF, To MY, Yeung AC, Wong YS, Wong GW, Chan PK. Multiplex molecular detection of respiratory pathogens in children with asthma exacerbation. *Chest* 2010;137(2):348-54. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-1250> PMID:19749009
- Rakes GP, Arruda E, Ingram JM, Hoover GE, Zambrano JC, Hayden FG, et al. Rhinovirus and respiratory syncytial virus in wheezing children requiring emergency care. IgE and eosinophil analyses. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(3):785-90. PMID:10051251
- So-lun L, Shui-seng SC, Peiris Joseph SM, Kwok-hung C, Hing-sang WW, Yu-lung L. Is respiratory viral infection really an important trigger of asthma exacerbations in children? *Eur J Pediatr* 2011;170(10):1317-24. <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-011-1446-1> PMID:21448631 PMCID:3175036
- Miller EK, Hernandez JZ, Wimmenauer V, Shepherd BE, Hijano D, Libster R, et al. A mechanistic role for type III IFN-λ1 in asthma exacerbations mediated by human rhinoviruses. *Am J Respir Crit Care Med* 2012 1;185(5):508-16.
- Miller EK. New human rhinovirus species and their significance in asthma exacerbation and airway remodeling. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010;30(4):541-52, vii. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jac.2010.08.007> PMID:21029937 PMCID:2967460
- Dawood FS, Kamimoto L, D'Mello TA, Reingold A, Gershman K, Meek J, et al. Children with asthma hospitali-

- zed with seasonal or pandemic influenza, 2003-2009. *Pediatrics* 2011;128(1):e27-32.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2010-3343>
PMid:21646257
16. Unuvar E, Yıldız I, Kılıç A, Aslan SS, Cakal B, Toprak S, et al. Viral Etiology and Symptoms of Acute Upper Respiratory Tract Infections in Children. *Turk J Med Sci* 2009;39(1):29-35.
17. Monto AS. Epidemiology of Viral Respiratory Infections. *Am J Med* 2002;(112 Suppl 6A):4S-12S.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(01\)01058-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(01)01058-0)
18. Bochkov YA, Hanson KM, Keles S, Brockman-Schneider RA, Jarjour NN, Gern JE. Rhinovirus-induced modulation of gene expression in bronchial epithelial cells from subjects with asthma. *Mucosal Immunol* 2010;3(1):69-80.
<http://dx.doi.org/10.1038/mi.2009.109>
PMid:19710636 PMCID:2884103
19. Hashimoto S, Matsumoto K, Gon Y, Ichiwata T, Takahashi N, Kobayashi T. Viral infection in asthma. *Allergol Int* 2008;57(1):21-31.
<http://dx.doi.org/10.2332/allergolint.R-07-156>
PMid:18209504
20. Rosenthal LA, Avila PC, Heymann PW, Martin RJ, Miller EK, Papadopoulos NG, et al. Viral respiratory tract infections and asthma: The course ahead. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Volume 125, Issue 6, Pages 1212-1217.
PMid:20513518 PMCID:2880817
21. Gern JE. The ABCs of rhinoviruses, wheezing, and asthma. *J Virol* 2010;84(15):7418-26.
<http://dx.doi.org/10.1128/JVI.02290-09>
PMid:20375160 PMCID:2897627
22. Cates CJ, Jefferson TO, Rowe BH. Vaccines for influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2): CD000364.
23. Kramarz P, Destefano F, Gargiullo PM, Chen RT, Lieu TA, Davis RL, et al. Does influenza vaccination prevent asthma exacerbations in children? *J Pediatr* 2001;138(3):306-10.
<http://dx.doi.org/10.1067/mpd.2001.112168>
PMid:11241034
24. Friedman BC, Goldman RD. Influenza vaccination for children with asthma. *Canadian Family Physician* 2010;56(11): 1137-9.
PMid:21075993 PMCID:2980429

Çocuklarda B12 vitamin düzeyi ve periferik tam kan sayımı değerleri ile ilişkisi

B12 vitamin level in children and its relationship with complete blood count parameters

Ayfer AYDOĞDU ÇOLAK¹, Murat ANIL², Burak TOPRAK¹, Engin KÖSE², Füsün ÜSTÜNER¹

¹İzmir Tepecik Eğitim Hastanesi Biyokimya Bölümü, İzmir

²İzmir Tepecik Eğitim Hastanesi Çocuk Hastalıkları Kliniği, İzmir

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda polikliniğe başvuran 1-5 yaş arası çocuklarda B12 vitamini düzeyini ve tam kan sayımı parametreleri ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

Yöntemler: İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesine 2008-2012 yılları arasında başvuran, bilinen bir kronik hastalığı olmayan 1-5 yaş arasındaki çocuklardan B12 eksikliği düşünülen olgular çalışmaya dahil edildi. Tüm olguların serum B12 vitamini, folik asit düzeyleri ve tam kan sayımı ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya 404 çocuk (ortalama yaş: 3,2±1,1 yıl; ortanca yaş: 4 yıl; yaş aralığı: 1-5; 183 kız/221 erkek) dahil edildi. Toplam 94 (%23,3) çocukta B12 vitamin eksikliği saptandı. B12 vitamin eksikliği saptanan ve saptanmayan olgular karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, folik asit eksikliği ve aneminin sıklığı ve tam kan sayımı parametreleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Olguların serum B12 vitamin düzeyleri ile tam kan sayımı parametreleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (p>0,05).

Sonuç: Vitamin B12 eksikliği çocuklarda sık görülen bir durumdur. Tam kan sayımı ölçümü, çocuklarda B12 vitamin eksikliği öngörmede yetersiz kalmaktadır.

Anahtar kelimeler: B12 vitamini, tam kan sayımı, anemi, çocuk

ABSTRACT

Objective: In our study, we aimed to determine the level of vitamin B12, and the relationship between complete blood count parameters and vitamin B12 level in children aged 1-5 years admitted to our outpatient clinic.

Methods: Children aged 1-5 years who were consulted to İzmir Tepecik Training and Research Hospital between 2008-2012 without chronic disease, but thought to have B12 vitamin deficiency were included in the study. Serum vitamin B12, folic acid levels and complete blood counts were measured in all cases.

Results: A total of 404 children (mean age: 3.2±1.1 years, median age: 4 years, age range: 1-5; 183 females/221 males) were included. Ninety-four (23.3%) children had vitamin B12 deficiency. Patient's age, gender, the frequency of folic acid deficiency, and anemia and the levels of complete blood count parameters were not significantly different in cases with and without B12 deficiency (p>0.05). Serum vitamin B12 levels were not significantly correlated with the complete blood count parameters (p>0.05).

Conclusion: Vitamin B12 deficiency is a common condition in children. Measurement of complete blood count is insufficient to predict vitamin B12 deficiency in children.

Key words: B12 vitamin, complete blood count, anemia, child

Alındığı tarih: 12.07.2012

Kabul tarihi: 17.07.2012

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Ayfer Aydoğdu Çolak, S.B. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Biyokimya Laboratuvarı, İzmir
e-mail: ayfercolak@gmail.com

GİRİŞ

Gelişmekte olan ülkelerde B12 vitamini ve folik asit eksikliği çocukluk çağı megaloblastik aneminin en sık nedenlerindendir. B12 vitamini korrinler sınıfından olup suda eriyen, yapısında kobalt iyonu bulunan ve insanlar tarafından sentezlenemeyen bir vita-

mindir ^(1,2). Kaynağı hayvansal gıdalardır. DNA sentezi üzerinden hücre bölünmesi ve S-adenozil metiyonin sentezi üzerinden sinir sistemi miyelizasyonu- nunda önemli rol oynamaktadır ^(3,4). Normalde bir çocuk birinci yaşının sonuna kadar yetecek miktarda B12 vitamini deposu ile doğmaktadır ⁽⁵⁾. Çocukluk çağı B12 vitamini eksikliği nedenleri genellikle

yetersiz alım, emilim bozukluğu ve vitaminin taşınma ve metabolizmasındaki doğuştan bozukluklardan kaynaklanmaktadır. B12 vitamin ve folik asit eksikliği insidansı toplumdan topluma, farklı yaş guruplarına, sosyoekonomik düzeye, beslenme alışkanlıklarına göre farklılıklar gösterir. Dünyada B12 vitamini ve folik asit prevelansı ile ilgili toplum tabanlı çalışmalar sınırlı sayıdadır. Literatürdeki kısıtlı verilere göre, bu iki vitaminin eksikliği dünyada bir halk sağlığı sorunu olabilecek kadar büyük olduğunu tahmin ettirmektedir. B12 ve folik asit vitamin eksikliği sıklığını belirlenmesinin önemi, erken tanı ve tedavi ile megaloblastik aneminin kalıcı etkileri ve nörolojik sistemlerde oluşabilecek olumsuz sonuçların önlenilebilir olmasıdır⁽⁶⁻⁸⁾. Çalışmamızda hastanemize başvuran bilinen kronik hastalığı olmayan 1-5 yaş arasındaki çocuklarda B12 vitamin düzeyleri ve tam kan sayımı sonuçları ile olan ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

2008-2012 tarihleri arasında S.B. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine ilk defa başvuran, bilinen bir kronik hastalığı olmayan ve hastayı değerlendiren hekim tarafından serum B12 vitamini ve folik asit düzeyi ölçülmesine karar verilen olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta bilgileri hastane bilgi sistemi üzerinden geriye dönük olarak incelenmiştir. Tüm olgularda serum B12 vitamini ve folik asit düzeyleri kemilüminesan enzim immunometrik yöntemi ile Siemens Healthcare Diagnostics (Siemens Diagnostics Inc. Los Angeles, USA) kitleri kullanılarak Immulite 2000 cihazında ölçülmüştür (B12 vitamini ve folik asit için analitik duyarlılık sırasıyla 125 pg/mL ve 0,8 ng/mL'dir. Gün içi ve günler arası % CV değerleri sırasıyla 7,0 ve 6,0; 4,1 ve 5,7'dir). Çocuklarda, folik asit için 3 ng/dL'nin altı; B12 vitamini için 160-200 pg/mL arası eksiklik, 160 pg/mL'nin altı ise ağır eksiklik olarak değerlendirilmiştir^(9,10). Yaş guruplarına göre periferik tam kan sayımı sonuçları kabul edilmiş gün-

cel standartlar kullanılarak değerlendirilmiştir⁽¹¹⁾. Hastane bilgi sisteminden elde edilen veriler standart bir forma aktarıldı. Verilerin analizinde SPSS 16.0 istatistik programı kullanıldı. Rakamsal veriler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca ve dağılım aralığı olarak ifade edilirken; kategorik veriler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Parametrik özellik gösteren veriler Student t test, kategorik veriler için ise ki-kare testi kullanıldı. Rakamsal veriler arasındaki bağlantı Pearson korelasyon testi ile analiz edildi. P değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya yaşları 1-5 arasında değişen (ortalama yaş: $3,2 \pm 1,1$ yıl; ortanca yaş: 4 yıl) 183'ü kız, 221'i erkek olmak üzere toplam 404 çocuk alınmıştır. Bu çocuklardan, 94'ünde (%23,3) B12 vitamini, altısında (%1,5) ise folik asit eksikliği saptanmıştır. Çocukların B12 vitamin eksikliği durumu ile yaş (istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmamasına rağmen, yaş guruplarına göre farklılık var), cinsiyet, serum folik asit düzeyi ve periferik tam kan sayımı sonuçları arasındaki ilişki Tablo 2'de gösterilmiştir. Yalnızca serum folik asit düzeyi açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,006$). Olguların yaşlarına göre B12 vitamin eksikliği durumu değerlendirildiğinde 1 yaşında 6/36 (%16,6), 2 yaşında 23/82 (%28), 3 yaşında 14/76 (%18,4), 4 yaşında 50/151 (%33,1) ve 5 yaşında 1/59 (%1,6) olarak saptanmıştır ($p<0,001$).

Yapılan pearson korelasyon analizinde serum B12 vitamini ile parametreler arasında korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 2).

Olgular serum B12 vitamini düzeyine göre 3 gruba ayrıldı (normal, eksiklik, ağır eksiklik). Ardından bu guruplar yaş, cinsiyet, serum folik asit düzeyi ve periferik tam kan sayımı sonuçlarına göre yeniden değerlendirildi. Guruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 3).

Tablo 1. Serum B12 vitamini eksikliği durumuna göre olguların yaş, cinsiyet, serum folik asit düzeyi ve periferik tam kan sayımı değerleri.

	B12 Vitamin Eksikliği (+) (<200 pg/mL) n=94	B12 Vitamin Düzeyi Normal (≥ 200 pg/mL) n=310	P
Cinsiyet kız/erkek	44/50	139/171	0,737
Yaş, yıl, (ort.±SS)	3,1±1,0	3,3±1,2	0,339
Folik Asit (ng/ml)	16,3±5,2	14,5±5,8	0,006
Serum Folik Asit Düşüklüğü (+) n, (%) (<3 pg/ml)	1 (1,1)	5 (1,6)	0,700
BKS */(mm ³)	10763,8±4437,8	10799,7±4448,4	0,945
Normal BKS, n, (%)	79 (84,1)	258 (83,2)	0,303
Lökositöz	13 (13,8)	42 (13,5)	
Lökopeni	2 (2,1)	10 (3,2)	
KKS **/(mm ³)	4.099.040±721	4.198.000±584	0,177
Hgb (g/dl)	10,8±1,7	11,0±1,5	0,188
Anemi (+), n, (%)	51 (54,3)	143 (46,1)	0,167
OEH*** (fL)	79,2±9,9	78,8±9,0	0,668
Normal MCV, n, (%)	63 (63)	237 (76,5)	0,173
Yüksek MCV	19 (20,2)	42 (13,5)	
Düşük MCV	12 (12,8)	31 (10)	
Trombosit (/mm ³)	361414,9±135	344774,2±110,8	0,228
Normal Trombosit sayısı, n, (%)	64 (68,1)	241 (77,7)	0,092
Trombositopeni	4 (4,3)	15 (4,8)	
Trombositöz	26 (27,7)	54 (17,7)	

*BKS:Beyaz Küre Sayısı; **KKS:Kırmızı Küre Sayısı; ***OEH: ortalama eritrosit hacmi

Tablo 2. Serum Vitamin B12 düzeyi ile hasta yaşı, serum folik asit ve periferik tam kan sayımı parametreleri arasındaki korelasyon analizi sonuçları.

Parametre	p	r
Yaş	0,362	-0,046
Serum Folik Asit	0,135	-0,074
Beyaz Küre Sayısı	0,696	0,019
Hemoglobin	0,663	0,022
Kırmızı Küre Sayısı	0,432	0,039
OEH	0,684	-0,020
Trombosit	0,520	-0,032

Tablo 3. Serum B12 vitamini eksikliği durumuna göre 3 gruba ayrılmış olguların yaş, cinsiyet, serum folik asit düzeyi ve periferik tam kan sayımı değerleri açısından karşılaştırılması.

	Normal B12 vitamin düzeyi (≥ 200 pg/mL) n=310	B12 vitamin eksikliği (160-200 pg/ml) n=40	B12 vitamininin ağır eksikliği (<160 pg/ml) n=54	P
Cinsiyet (erkek/kadın)	171/139	20/20	30/24	0,819
Serum Folik Asit eksikliği (<3 ng/ml)	5	0	1 (1,9)	0,709
Normal BKS*, n, (%)	258	34 (85)	45 (83,3)	0,980
Lökopeni	10	1 (2,5)	1 (1,9)	
Lökositöz	42	5 (12,5)	8 (14,8)	
Anemi (+), n, (%)	143	19 (47,5)	32 (59,3)	0,204
Normal OEH**, n, (%)	237	25 (62,5)	38 (70,4)	0,114
Yüksek OEH	42	7 (17,5)	12 (22,2)	
Düşük OEH	31	8 (20)	4 (7,4)	
Normal Trombosit, n, (%)	241	29 (72,5)	35 (64,8)	0,202
Trombositopeni	15	2 (5)	2 (3,7)	
Trombositöz	54	9 (22,5)	17 (31,5)	

* BKS:Beyaz Küre Sayısı; **OEH: ortalama eritrosit hacmi

TARTIŞMA

Dünya üzerinde B12 vitamin ve folik asit eksikliğinin bir halk sağlığı sorunu boyutunda olduğu tahmin edilmektedir. Bu konuda yapılan geniş ölçekli yayınların sayısı son derece sınırlıdır. Meksika'da 1-6 yaş arasındaki 11685 çocukta yapılan taramada, B12 vitamin ve folik asit eksikliği sırasıyla %3,2 ve %7,7 oranında rapor edilmiştir ⁽¹²⁾. Ülkemizde Diyarbakır'da 12-22 yaş arasında toplam 889 olguda yapılan taramada ise B12 vitamin ve folik asit eksikliği sırasıyla %2,2 ve %21,8 oranında bildirilmiştir ⁽¹³⁾. Şanlıurfa'da B12 vitamin eksikliği hamile annelerde %72 ve bebeklerin kord kanında %41 gibi çok yüksek oranlarda saptanmıştır ⁽¹⁴⁾. Çalışmamız bu anlamda bir tarama çalışması özelliğini göstermektedir. Yalnızca B12 vitamin ve folik asit eksikliği düşünülen hastalarda serum örneği alınmıştır. Bu durumda 1-5 yaş arasındaki her 4 çocuktan birinde B12 vitamin eksikliği saptanmıştır. Yaklaşık her 8 çocuktan birinde ağır eksiklik olduğu görülmüştür. Folik asit eksikliği ise çok daha az bulunmuştur. Tüm bu veriler B12 vitamin eksikliğinin boyutunu göstermektedir. Kimi yazarlar serum B12 vitamin düzeyi için eşik değer kabul edilen 200 pg/mL değerinin duyarlılığının düşük olduğunu, serum konsantrasyonunun 350 pg/mL'a kadar çıkan bireylerde dahi semptomların olduğunu bildirmiştir ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Eğer 350 pg/mL değeri referans olarak kabul edilirse B12 vitamin eksikliği olan hasta sayısı çok daha fazla olacaktır. B12 vitamininin metabolik düzeydedeki eksikliğinin gösterilmesi homosistein ve metil malonil asit ölçümü ile mümkün olmaktadır ⁽¹⁸⁾.

Literatürde yapılan çalışmalarda B12 vitamin eksikliği ile cinsiyet arasında bir ilişkiye rastlanmamıştır ^(12,13). Çalışmamızda da kız ve erkek cinsiyetlerinde B12 vitamin eksikliği açısından bir fark saptanmamıştır. Meksika'da yapılan çalışmada 1-5 yaş arası değerlendirildiğinde vitamin B12 eksikliğinin en çok 4 yaşında olduğu rapor edilmiştir ⁽¹²⁾. Bizim çalışmamızda da benzer sonuca ulaşılmıştır.

B12 vitamin eksikliğine bağlı ortaya çıkan mega-

loblastik anemide trombositopeni, lökopeni yanı sıra MCV değerinin normalden yüksek saptanmaktadır. Yalnızca MCV değeri, megaloblastik anemi tanısında her zaman yol gösterici olmayabilir ve megaloblastik anemi tanısında yalnız başına kullanılmamalıdır ⁽¹⁹⁾. Demir eksikliği makrositozisi maskeleyebilir, ayrıca demir eksikliği ile birlikte B12 vitamin eksikliği olması sonucunda MCV'nin normal ya da düşük olması tanıda yanılgıya neden olabilmektedir ^(20,21). B12 vitamini eksikliği ile ilgili yapılan çalışmalarda B12 eksikliğinin hemogram parametrelerine her zaman yansımayaacağı rapor edilmektedir ^(13,22). Çalışmamızda benzer şekilde B12 vitamin eksikliği olan çocuklarla B12 düzeyi normal olanlar karşılaştırıldığında hemogram parametrelerinin, hatta anemi sıklığının belirleyici olmadığı görülmüştür. Olguların demir parametrelerinin çalışılmamış olması kısıtlayıcı bir faktör olarak ortaya çıkmaktadır. Ancak, ülkemizde demir eksikliğinin sık görüldüğü bilinen bir gerçektir. Düşük serum demir düzeyi olgularda makrositoz görülme sıklığını azaltmaktadır. Bu durumda B12 vitamin eksikliği klinisyen için daha da önem kazanmakta ve bu önemli eksiklik daha sinsi bir hale gelmektedir. Periferik kan yayması bulguları (makroovalositoz ve hipersegmentasyon) da önemlidir ⁽¹⁸⁾.

Dünya üzerinde B12 vitamin eksikliği oldukça sık görülmektedir. B12 eksikliğini öngörmede tam kan sayımı parametreleri son derece yetersizdir. B12 vitamin ölçümü kolaylıkla her standart biyokimya laboratuvarında yapılabilmektedir. Bu nispeten basit laboratuvar tetkiki ile hematolojik ve nörolojik kalıcı sekeller önlenabilir.

KAYNAKLAR

1. Coşkun T. B12 vitamini. *Katkı Pediatri Dergisi* 2003;25:419-33.
2. Rosenblatt DS, Whitehead VM. Cobalamin and folate deficiency: acquired and hereditary disorder in children. *Semin Hematol* 1999;36:19-34.
3. Hall CA. Function of vitamin B12 in the central nervous system as revealed by congenital defects. *Am J Hematol* 1990;34:121-7.
<http://dx.doi.org/10.1002/ajh.2830340208>
PMid:1692663
4. Black MM. Effects of vitamin B12 and folate deficiency on

- brain development in children. *Food Nutr Bull* 2008;29(Suppl):S126-31.
PMid:18709887 PMCID:3137939
5. Allen LH. Vitamin B12 metabolism and status during pregnancy, lactation and infancy. *Adv Exp Med Biol* 1994;352:173-86.
PMid:7832046
 6. Cooper BA, Fehedy V, Blanshaye P. Recognition of deficiency of vitamin B-12 using measurement of serum concentration. *J Lab Clin Med* 1986;107:447-52.
PMid:3701192
 7. Hall CA. Vitamin B-12 deficiency an early rise in mean corpuscular volume. *JAMA* 1981;245:1144-6.
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.1981.03310360036019>
 8. Hanger HC, Sainsburg R, Gilchrist NL, Beard MEJ, Duncan JM. A community study of vitamin B-12 and folate levels in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1991;39:1155-9.
 9. Ko A, Koyigit A, Ulukanlıgil M, Demir N. şanlıurfa yresinde 9-12 yaş grubu ocuklarda B12 vitamini ve folik asit eksikliği sıklığı ile bağırsak solucanlarıyla ilişkisi, *ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005;48:308-15.
 10. Garcı’a-Casal MN, Osorio C, Landaeta M, Leets I, Matus P, Fazzino F and Marcos E. High prevalence of folic acid and vitamin B12 deficiencies in infants, children, adolescents and pregnant women in Venezuela. *European Journal of Clinical Nutrition* 2005;59:1064-70.
PMid:16015269
 11. Lerner NB. The Anemias. In Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III JW, Schor NF, Behrman RE. Nelson textbook of Pediatrics. 19th edition. Philadelphia, Saunders Company: p.1648-50.
 12. Cuevas-Nasu L, Mundo-Rosas V, Shamah-Levy T, Méndez-Gmez Humaran I, Antonio vila-Arcos M, Rebollar-Campos MdL, Prevalence of folate and vitamin B12 deficiency in Mexican children aged 1 to 6 years in a population-based survey. *Salud pblica de México* 2012;54:116-24.
PMid:22535170
 13. ncel K, zbek MN, Onur H, Sker M, Ceylan M. Diyarbakır ilindeki çocuklarda ve Adlesanlarda B12 Vitamin ve Folik Asit Düzeyleri. *Dicle Tıp Dergisi* 2006;33:163-9.
 14. Koc A, Kocyigit A, Soran M, Demir N, Sevinc E, Erel O. High frequency of maternal vitamin B12 deficiency as an important cause of infantile vitamin B12 deficiency in şanlıurfa province of Turkey. *Eur J Nutr* 2006;45:291-7.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00394-006-0598-7>
PMid:16601915
 15. World Health Organization. Nutritional anemias. Report of a Scientific Group. World Health Organ Tech Rep Ser 1968: s.405.
 16. Carmel R. Current concepts in cobalamin deficiency. *Annu Rev Med* 2000;51:357-75.
<http://dx.doi.org/10.1146/annurev.med.51.1.357>
PMid:10774470
 17. Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1998;338:1720-8.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198806303182604>
PMid:3374544
 18. Ko A. ocukluk ağında B12 vitamini eksikliği. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2005;1:16-27.
 19. Oosterhuis WP, Niessen RWLM, Bossuyt PMM, Sanders GTB, Sturk A. Diagnostic value of the mean corpuscular volume in the detection of vitamin B12 deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 2000;60:9-18.
<http://dx.doi.org/10.1080/00365510050184994>
PMid:204431
 20. Von Schenck U, Gotze CB, Koletzko B. Persistence of neurological damage induced by dietary vitamin B12 deficiency in infancy. *Arch Dis Child* 1997;77:137-9.
<http://dx.doi.org/10.1136/adc.77.2.137>
PMid:9301352 PMCID:1717263
 21. Oakly GP. Let’s increase folic acid fortification and include vitamin B12. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1889-990.
PMid:9174489
 22. Kara İH, Kandış H, Bağcebaş T, Köylü OK, Sayın S, Demirin H, Memişoğulları R. Check-up polikliniğine başvuran 50 yaş üzeri bireylerin folat, B12 vitamini düzeyleri ve anemi yönünden değerlendirilmesi. *Türk Biyokimya Dergisi [Turkish Journal of Biochemistry-Turk J Biochem]* 2010;35(4):350-5.

Tıkayıcı uyku apnesi olmayan tonsiler hipertrofili çocuklarda kan basıncının 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu ile değerlendirilmesi

Evaluating blood pressure of children with tonsillar hypertrophy without OSAS by 24- hour ambulatory blood pressure monitorization

Şükran KESKİN GÖZMEN¹, İpek AKİL²

¹Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

²Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa

ÖZET

Amaç: Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları basit horlamadan, tıkayıcı uyku apnesine kadar geniş bir yelpazede incelenir. Tıkayıcı uyku apnesi olan erişkin ve çocuk hastalarda hipertansiyon varlığı ve ileride oluşturabileceği artmış kardiyovasküler morbidite riski daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak, basit horlama ile başlayıp hava yolu direncinde artış ile devam eden, tıkayıcı uyku apnesi oluşuncaya kadar olan süreç içerisinde kan basıncı değişikliklerinin nasıl etkilendiğine dair yapılmış çalışmalar literatürde sınırlıdır.

Yöntemler: Çalışmaya evre 3-4 tonsil hipertrofili ancak tıkayıcı uyku apne semptomları tanımlamayan yaşları 6 ila 13 arasında değişen 20 hasta ve sağlıklı 20 kontrol olgu alınmıştır. Kontrol grubu aynı yaş grubunda olan, hiçbir yakınması olmayan, sağlıklı, eşit sayıda kız ve erkek olgulardan seçilmiştir. Tüm hastalara yirmi dört saatlik ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu yapılarak elde edilen değerler karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubu arasında tüm gün, gündüz, gece sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalama değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Yine her iki grupta kan basıncı yükü, kan basıncı indeksi ve kan basıncı değişkenliği açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Hasta grubunda kontrol grubuna göre daha çok olgu non-dipper olarak saptanmıştır. Ancak, bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç: Bu çalışma, tonsil hipertrofisi olan ancak klinik olarak tıkayıcı uyku apne bulgusu olmayan hastalarda hipertansiyon gibi kardiyovasküler komplikasyonların aşikâr olmadığını göstermektedir. Ancak, hasta grubunda non dipper bireylerin fazla olması, olgu sayısı artırılmış çalışmaların gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Tonsil hipertrofisi, ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu, hipertansiyon, üst hava yolu direnci, tıkayıcı uyku apnesi

ABSTRACT

Objective: Respiratory disorders related to sleeping problems are examined in a wide spectrum ranging from simple snoring to obstructive sleep apnea syndrome. Hypertension and the risk for cardiovascular morbidity because of obstructive sleep apnea syndrome have been demonstrated in many previous studies. But, there are limited number of studies demonstrating the influential blood pressure changes during the time interval from primary snoring to obstructive sleep apnea syndrome.

Methods: Twenty children who had no obstructive sleep apnea symptoms with tonsillar hypertrophy (grade 3-4) and twenty children as control subjects (range: 6-13 years) were included in this study. Healthy children consisting of equal number of boys and girls who were in the same age group with the patient group with no complaints were chosen as a control group. All participants were evaluated by twenty 24-ambulatory blood pressure monitorization, and the data obtained were compared.

Results: There was no significant difference between the groups as for average blood pressure measurements obtained during the whole day, daytime and at night. Still blood pressure load, blood pressure index and blood pressure variability of both groups did not differ statistically significantly. The number of non-dippers in the patient group was greater than the those in the control group. Although intergroup difference did not reach a statistical significance.

Conclusion: This study showed that cardiovascular complications like systemic hypertension did not become manifest in children with tonsillar hypertrophy but without any sign of clinical obstructive sleep apnea. Higher number of non-dippers in the patient group, reveal the requirement for larger population-based studies.

Key words: Tonsillar hypertrophy, ambulatory blood pressure monitoring, hypertension, upper airway resistance, obstructive sleep apnea

Alındığı tarih: 15.06.2012

Kabul tarihi: 22.06.2012

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Şükran Keskin Gözmen, Behçet Uz Çocuk Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Alsancak - İzmir
e-mail: sukrankeskin@mynet.com

GİRİŞ

Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları tıkayıcı uyku apnesi sendromu (TUAS), tıkayıcı uyku hipopnesi, basit horlama ve üst hava yolları direnci sendromunu (ÜHYDS) kapsamaktadır ⁽¹⁾. Söz edilen bu tabloların tümünün altında yatan fizyopatolojik mekanizmalar aynı olup, oluşan tablo açısından basit horlama en hafif bulgularla seyrederken, tıkayıcı uyku apnesi grubun içinde en ağır tabloyu oluşturmaktadır. Bu durumlarda karşılaşılan semptomlar ise ortakdır ⁽²⁾. Gece yakınmaları olarak horlama, uykuda nefes kesilmesi, huzursuz uyku, uykudan sık uyanma, kâbus görme, terleme, sabah uykudan dinlenmeden uyanma, uykuda yürüme, gündüz yakınmaları olarak ise ağızdan soluma, gün boyu yoğun uyuklama hali, sabah baş ağrıları, kötü okul performansı, davranış bozuklukları (hırçnılık, hiperaktivite, disiplin sorunları), büyüme-gelişme geriliği sayılabilir ⁽³⁾. Erişkinlerde bu gibi durumlara yol açan çok çeşitli nedenler bulunmakla birlikte, çocukluk yaş grubu değerlendirildiğinde buna yol açabilecek nedenlerin sınırlı olduğu görülmektedir. Bu nedenler arasında çocukluk çağında özellikle tonsil hipertrofisi önemli yer tutmaktadır ^(4,5).

Hava akımında azalma sırasında ortaya çıkan hemodinamik değişiklikler iki temel mekanizma ile olur. İlki, katekolamin salınımıdır. Katekolamin salınımı hava akımında azalma ve kollabe olmaya eğilimli olan farinksin daralması ile ventilasyonda azalma, artan hipopne/apneler sonucu olarak meydana gelir. Katekolamin salınımı ile kalbe venöz dönüş artar, sol ventrikül kompliyansı ve sol ventrikül diyastol sonu volümü azalır, torasik aortadan kanın geçişi güçleşir ve sol ventrikül ard yükünün artması sonucu hipertansiyon (HT) ve diğer kardiyak komplikasyonlar ortaya çıkar. İkincisi ise ortaya çıkan hipoksi/hipoksemi sonucudur. Hipoksemi ve alveolar hipoksi pulmoner vazokonstriksiyon ile pulmoner hipertansiyona yol açar ⁽³⁾.

Çocuklarda adenotonsiller hipertrofidan kaynaklanan hava yolu direncindeki artış TUAS'unun en

büyük nedenidir ⁽⁶⁾. Tonsil hipertrofisi olan çocuklarda uyku sırasında gözlenen apne nöbetlerinin kan basıncı değerlerinde yükselmelere yol açtığını gösteren çalışmalar mevcuttur ^(7,8). Ancak TUAS, çocuklarda uyku ile ilişkili solunum hastalıklarının en uç noktasıdır. Apne nöbetlerinin oluşumuna dek olan dönem içinde ise basit horlama ve daha da ileri dönemde oluşan hipopne ile kan basıncı yüksekliklerini değerlendiren çalışmalar literatürde çok sınırlıdır ^(9,10).

İster TUAS olsun isterse basit horlama veya ÜHYDS olsun, aynı fizyopatolojik mekanizmanın devamlılığı söz konusu olduğundan tıkayıcı uyku apnesinde (TUA) oluşan kardiyovasküler etkilenmenin apne tablosu oturmadan da oluşması olasıdır. Bu çalışmanın amacı, tonsil hipertrofisi olan ancak klinik olarak TUA bulgusu olmayan çocuk hastalarda tonsil hipertrofisinin oluşturacağı hava akım yolundaki göreceli tıkanıklığın kan basıncı üzerindeki etkisinin yirmi dört saatlik ambulator kan basıncı monitorizasyonu (AKBM) sonuçları doğrultusunda sağlıklı çocuklarla karşılaştırılarak değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran yaşları 6 ila 13 arasında değişen, kronik hastalığa sahip olmayan, anamnezinde ve yapılan fizik muayenesinde üst solunum yolu infeksiyonuna ait semptom ve bulguları saptanmayan ve üç veya dördüncü derece tonsil hipertrofisi saptanan (Tip 3: Tonsil kendi lojundan, arka tonsil plikasından belirgin taşmış, ancak diğer tonsile değmemekte Tip 4: Tıkayıcı, orta hatta diğer tonsil ile temas halinde olan), ancak kendileri ve/veya ailelerinin belirttiği semptomlar doğrultusunda klinik olarak TUA bulgusu ve uykuda solunum durması öyküsü olmayan 20 hasta alındı. Kontrol grubu olarak hasta grubuyla benzer yaş, ağırlık, vücut kitle indeksi (VKİ), sosyodemografik özellikler ve cinsiyete sahip, hiçbir aktif yakınması ve tonsil hipertrofisi olmayan 20 sağlıklı

çocuk seçildi.

Kronik hastalığa sahip olanlar, herhangi bir nedenden dolayı çalışma sırasında ilaç kullanım öyküsü olanlar, üst veya alt solunum yolu enfeksiyonuna ait semptom tanımlayanlar, fizik muayenesinde enfeksiyon varlığı ile ilgili bulgusu olanlar, solunum ile ilgili zorluklara yol açabilecek kraniofasial anomali-si, alerjik riniti, herhangi bir genetik sendromu olanlar, herhangi bir nedenden dolayı HT tanısı almış ve HT tedavisi görenler ile anne ve/veya babada hipertansiyon öyküsü olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışma, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kuru'lunca onaylandıktan sonra başlatıldı. Tüm ailelere yapılacak çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verildi ve yazılı onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

Her iki gruba sosyodemografik özelliklerin saptanması amacıyla bir anket formu dolduruldu. Hasta ve kontrol gruplarına alınan çocuklara ayrıntılı sistemik muayene yapıldı. Gruplardaki bireylerin ağırlıkları, boy ve VKİ değerleri hesaplandı.

Hava yolu akımında azalma ile karakterize tanımlamalar

Apne: Uyku sırasında solunumun en az 10 saniye durması (oral ve nazal hava akımının kesilmesi).

Apne + Hipopne İndeksi (AHI): Uyku sırasında saat başına görülen apne ve hipopne sayısının toplamı.

Uyku bölünmesi (Arousal): Uyku sırasında daha yüzeyel uyku evresine ya da uyanıklık durumuna ani geçişler.

Üst Hava Yolu Direnç Sendromu (ÜHYDS): Apne ve/veya hipopneye yol açmadan üst solunum yolunda direnç artışı sonucu intratorasik basınçta belirgin artışa yol açan ve sonunda kısa süreli, sık uyku bölünmesiyle gündüz aşırı uyku haline yol açan klinik tablo.

Tıkalıcı Uyku Apne Sendromu (TUAS): Amerikan Pediatri Akademisi ve Toraks Derneği'ne göre pediatrik TUAS, uyku sırasında normal venti-

lasyon ve normal uyku dönemleri ile bölünen, uzamış kısmi üst hava yolu tıkanıklığı ve/veya aralıklı tam dirençle karakterize uyku sırasındaki solunum hastalığıdır ^(1,11). Hastalık pediatrik yaş grubunda %2 oranında görülmektedir ve üç ila yedi yaşlar arasında pik yapmaktadır ^(12,13).

Ambulatuvar Kan Basıncı Monitorizasyonu (AKBM)

Hasta ve kontrol gruplarına yirmi dört saat süreyle AKBM (Tracker NIBP, Reynolds Medical Ltd. Hertford England) uygulandı. Hastanın AKBM cihazı takılmadan önce sessiz ve sakin bir odada yaklaşık yarım saat kadar dinlenmesi sağlandı. Ardından her iki koldan kan basıncı ölçümleri yapıldı. Eğer her iki koldan yapılan kan basıncı ölçümleri sonucunda sistolik kan basıncı açısından fark 10 mmHg'dan küçük ise monitorizasyon için dominant olmayan kol eğer 10 mmHg'ya eşit veya fazla ise basıncın yüksek olduğu kol monitorizasyon için seçildi. Uygun manşon eni üst kol uzunluğunun 2/3'si ve çapının %25 fazlası olacak şekilde belirlendi. Beş ila sekiz yaş arasında 7 cm, sekiz ila on dört yaş arasında 9,5 cm manşon kullanıldı. Hastaya işlemin yapılacağı yirmi dört saat boyunca günlük aktivitesine aynı şekilde devam etmesi, yalnızca ölçümler sırasında manşonun olduğu kolun hareket ettirilmemesi, aktivitesini kan basıncı ölçülürken durdurması ve ölçüm sırasında manşon bulunan kolun kalp seviyesinde tutulması öğütüldü. Uyuduğu ve uyandığı saatleri not etmesi söylendi.

Hastaların, bu cihaz ile gündüz yirmi dk., gece otuz dk. aralıklarla kan basıncı ölçümleri yapıldı. Yirmi dört saat sonunda cihaz hastadan çıkarılarak bilgisayar programı aracılığıyla elde edilen kan basıncı ölçümleri değerlendirildi. Bu değerlendirme yapılırken, çalışmaya alınan bireylerin kan basıncı ortalama değerleri cinsiyet ve boylarına göre normal kan basıncı ortalama değerleriyle karşılaştırıldı. Bu amaçla Soergel ve ark. tarafından boy ve cinsiyete göre hazırlanmış olan normal AKBM değerleri kullanıldı

(14). Bu ölçümler toplamı dikkate alındığında yirmi dört saatlik süre içerisinde %70 ve daha fazla ölçümü başarıyla tamamlamış olanlar veya gündüz en az ondört, gece ise en az yedi ölçümü başarılı olanlar istatistiksel olarak değerlendirmeye alındı.

AKBM'ndan elde edilen bilgilerden şu parametreler hesaplandı.

- Tüm gün, gündüz, gece sistolik ve diastolik ortalama kan basıncı ölçümleri ve standart sapmaları
- Tüm gün, gündüz ve gece kardiyak nabız ortalamaları ve standart sapmaları
- Gün içi kan basıncı değişkenliği (dipper ve non-dipper): Gündüz değerlerine göre gece kan basıncı değerlerinde %10 oranındaki düşmeyi sağlayanlar dipper olarak kabul edildi.
- Kan basıncı yükü: Tüm kan basıncı ölçümleri içinde 95 persentili aşan değerlerin tüm ölçümlere oranı. Kan basıncı yükü için sınır değer %25 kabul edildi.
- Kan basıncı indeksi (sistolik, diastolik kan basıncı değerleri için): Ölçülen ortalama kan basıncı değerinin 95 persentil kan basıncı değerine bölünmesi ile elde edilen değer.
- Kan basıncı değişkenliği: Tüm gün, gündüz veya gece sistolik, diastolik veya ortalama kan basıncı standart deviasyonlarından elde edilen değer.

Elde edilen veriler SPSS Windows 11.0 programı kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi. Karşılaştırmalarda gruplar arasındaki p değeri 0,05'in altında ise istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

Hasta grubunda 20, kontrol grubunda 20 olgu olmak üzere toplam 40 olgu çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grupları yaşları, cinsiyet dağılımları, ağırlık, boy, VKİ açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1).

Hasta grubunda huzursuz uyku (3 olgu), kâbus görme (4 olgu), sabah uykudan dinlenmeden uyanma

(1 olgu), uykudan sık uyanma (1 olgu) ve terleme (2 olgu) yakınmaları olan olgular mevcuttu. Kontrol grubunda uyku ile ilişkili solunum bozuklukları semptomları yoktu. Horlama yakınması açısından değerlendirildiğinde hasta grubunda 6 hastada (%30) bu yakınmaya rastlanırken, kontrol grubunda bu yönde yakınması olan olgu yoktu.

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik verileri.

	Hasta grubu	Kontrol grubu	p	Tüm gruplar
Yaş (yıl) (ort±sd)	8,8±2,2	8,8±2,2		8,8±2,2
Kız / Erkek	10/10	10/10		20/20
Ağırlık (kg) (ort±sd)	32,9±10,8	33,0±11,5	0,99	
Boy (cm) (ort±sd)	133,4±10,0	133,9±13,1	0,91	
Vücut kitle indeksi	18,3±4,3	17,8±3,0	0,78	

ort: ortalama sd: standart sapma

Hasta ve kontrol gruplarına yirmi dört saat süreyle AKBM uygulanmasının ardından elde edilen kan basıncı ölçümleri gruplar arasında değerlendirildi. Kan basıncı değerleri karşılaştırılırken tüm gün, gündüz ve gece ortalama sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri, ortalama kardiyak nabız değerleri, gündüz ve gece ortalama kan basıncı farkları (dipper ve non-dipper), kan basıncı yükü, kan basıncı indeksleri ve kan basıncı değişkenliği parametreleri kullanıldı.

Hasta ve kontrol gruplarında tüm gün, gündüz ve gece ortalama sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Her iki grup arasında bu parametreler açısından anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı. Bu parametreler, cinsiyet açısından değerlendirildiğinde yine gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Hasta ve kontrol grupları gündüz ve gece kardiyak nabız ortalamaları açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı (p=0,76).

Gündüz ortalama sistolik kan basıncı değerleriyle gece ortalama sistolik kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında, hasta grubunda gece ortalama sistolik

kan basıncı değerleri gündüze göre %17,9 daha düşük saptanırken, kontrol grubunda bu değer %23,5 idi. Gündüz ortalama diastolik kan basıncı değerleriyle gece ortalama diastolik kan basıncı değerleri karşılaştırıldığında, hasta grubunda gece ortalama diastolik kan basıncı değerleri gündüze göre %17,5 daha düşük saptanırken, kontrol grubunda bu değer %23,5 idi. Kontrol grubunda gece hem sistolik hem de diastolik kan basıncında düşme daha fazla olarak saptanmasına karşın her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,51$ ve $0,55$).

Hasta ve kontrol grupları, gece sistolik kan basıncında gündüz sistolik kan basıncı değerlerine göre %10 ve üzerinde düşme olanlar ve olmayanların oranı açısından (dipper ve non dipper gruplar) değerlendirildi. Hasta grubunda sekiz (%40) ve kontrol grubunda üç olguda (%15) gece kan basıncı değerlerinde gündüze göre %10'dan daha az düşme saptandı (non-dipper grup). Hasta grubunda non-dipper sayısı fazla bulunmasına rağmen, iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0,25$).

Hasta ve kontrol grupları gündüz ve gece sistolik ve diastolik kan basıncı yükü değerleri açısından karşılaştırıldı. Gündüz ölçümlerinde hasta grubunda kan basıncı yükü ortalaması sistolik ve diastolik değerlerde sırasıyla $22,1 \pm 11,1$ ve $20,9 \pm 10,3$ mmHg saptanırken kontrol grubunda bu değerler sırasıyla $18,8 \pm 11,14$ ve $20,0 \pm 10,0$ mmHg olarak bulundu. Gece ölçümlerinde ise hasta grubunda kan basıncı yükü sistolik ve diastolik değerlerde sırasıyla $21,1 \pm 9,8$ ve $21,7 \pm 9,9$ mmHg saptanırken kontrol grubunda bu değerler sırasıyla $19,8 \pm 10,0$ ve $19,2 \pm 9,6$ mmHg olarak bulundu. Her iki grup arasında bu parametreler açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,49$, $p=0,51$, $p=0,36$, $p=0,44$).

Her iki grubun kan basıncı indeks değerleri hesaplandı. Bu değerlere göre hasta ve kontrol grupları arasında sistolik ve diastolik kan basıncı indeks değerleri açısından gündüz ve gece ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,62$, $p=0,65$, $p=0,75$, $p=0,72$). Aynı şekilde her iki grubun gündüz ve gece sistolik ve diastolik kan

basıncı değişkenlik değerleri arasında da istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0,51$, $p=0,56$, $p=0,37$, $p=0,42$).

TARTIŞMA

Üst hava yolu açıklığı birçok kas grubunun ortak ve düzenli bir şekilde çalışması sonucu sağlanmaktadır. Nedeni ne olursa olsun fizyolojik hava akışını bozan tüm nedenler hava yolu direncinde artışa yol açmaktadır. Çocukluk yaş grubunda üst hava yolu direncinde artışa yol açan temel olay ise adenotonsiller hipertrofidir ^(4,5,15). Hava yolu direncinde artışın yol açtığı kardiyovasküler komplikasyonlar genellikle TUA varlığında olan değişiklikleri içeren çalışmalardan oluşmaktadır ^(3,16). Bu çalışmalar genellikle erişkin popülasyonda yapılan çalışmalar olup pediatrik yaş grubunda yapılan çalışmalar sınırlıdır ^(17,18). Ek olarak, elde edilen birçok verinin diğer çalışmalarla elde edilen verilerle desteklenmediği ve birbirleriyle çelişkili veriler olduğu görülmektedir. Burada üzerinde durulması gereken ve halen bilinmeyen nokta ise TUAS'nun neden olduğu nokturnal veya daha ileri dönemde sistemik hipertansiyonun TUAS tablosunun oluşmasıyla mı başladığı, yoksa her iki sürecin basit horlamadan uyku apnesine kadar olan dönemde de beraber mi ilerlediğidir. Buradan hareketle bu çalışmada, hava yolu direnci bulguları beklenen (tonsil hipertrofisi) ancak klinik olarak TUA tanımlanmayan çocuk hastalarda kan basıncı değerlerinin mevcut durumdan nasıl etkilendiği ve normal popülasyondan farklılık gösterip göstermediği değerlendirilmek istenmiştir.

Yapılan çalışmalarda TUAS ve HT arasındaki ilişkinin en önemli prediktörlerinin cinsiyet, yaş, boy, aile HT öyküsü, VKİ ve bireyin obez olup olmaması olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur ⁽¹⁹⁾. Buradan hareketle bu çalışmada hasta grubu belirli yaş grubundan seçilmiştir. Bu yaş grubu dağılımının seçilmesinde temel olarak üç neden bulunmaktadır. Birinci neden, yapılacak olan yirmi dört saatlik AKBM için daha küçük yaşlarda elde edilecek değerlerin daha az güvenilir olmasıdır. Yapılan çalışmalar yirmi dört

saatlik AKBM’nda yaş küçüldükçe doğru ölçümlerin sayısında azalma olduğunu göstermektedir ⁽¹⁹⁾. Bu da daha küçük yaş ortalamasına sahip gruplarla yapılacak çalışmaların güvenilirliğini azaltacaktır ⁽²⁰⁾. İkinci neden ise tonsil hipertrofisinin en sık bu yaş grubunda görülmesidir. Son olarak da AKBM değerlerini değerlendirmek amaçlı ortalamaların bu yaş grubuna uygun olarak bulunmasıdır ⁽¹⁴⁾. Kan basıncı ölçümlerini etkileyen bir diğer faktör bireyin obez olup olmasıdır. Obez hastalarda hem gündüz hem de uykuda kan basıncı yüksekliklerinin bulunduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur ⁽¹⁹⁾. Başka bir çalışmada TUAS bulunan hasta grubunda apne/hipopne indeksi yüksek olanlarda VKİ’nin daha yüksek olduğu gösterilmiştir ⁽¹⁹⁾. Bu nedenle hem hasta hem de kontrol gruplarına alınan olguların hem benzer VKİ’lerine sahip olmaları hem de obez olanların çalışmaya alınmamasına dikkat edilmiştir. Bu çalışma planlanırken dikkat edilen bir diğer konu da hem hasta hem de kontrol gruplarında cinsiyet dağılımının benzer olarak seçilmesidir. Genellikle TUAS bulgularının erkek popülasyonunda sık olduğuna dair tam kesinleşmemiş bulgular vardır ⁽²¹⁾.

AKBM ile tekrarlı kan basıncı ölçümlerinin HT tanısında daha yararlı olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur ^(22,23). AKBM daha doğru, prognozla daha ilişkilidir ve gerçek hipertansiyonu daha doğru gösterir ^(24,25). Bu nedenle, bu çalışmada daha doğru veriler elde etmek için yirmi dört saatlik AKBM (ossilatuar yöntem) kullanılmıştır. Amin ve ark.’nın yaptığı bir çalışmada, horlaması olan ve AKBM uygulanan çocuk hasta grubu değerlendirilmiş, ancak çalışmada elde edilen kan basıncı ortalamaları değerlendirilirken ortalama standart tekli kan basıncı ölçümleri referans alınmıştır ⁽²⁶⁾. Çocukluk yaş grubunda erişkin yaş grubundan farklı olarak ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri AKBM ölçümlerinde tekli ölçümlere göre daha yüksektir ve bu nedenle yanlış sonuçlar doğurmaktadır ⁽⁸⁾. Bu çalışmada değerlendirmeler Soergel ve ark.’nın yayınladığı referans AKBM değerlerine göre yapılmıştır ⁽¹⁴⁾.

Horlama ve ağızdan soluma dışında diğer yakın-

maların hiçbirinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Horlama yakınması açısından değerlendirildiğinde hasta grubunda 6 hastada (%30) bu yakınmaya rastlanırken, kontrol grubunda bu yönde yakınma saptanmamıştır. Ağızdan soluma yakınması açısından değerlendirildiğinde hasta grubunda 8 hastada (%40) bu yakınmaya rastlanırken, kontrol grubunda bu yönde yakınması olan olguya rastlanmamıştır. Horlama üst hava yolunda olan göreceli olarak daralmayı göstermesi açısından önemlidir. Bir çalışmada primer horlaması olanlarda kan basıncı değerlerinin normal popülasyona göre daha yüksek olduğu izlenmiştir ^(27,28). Bu çalışmada ise primer horlaması olan gruptaki kan basıncı değerlerinin farklı olmadığı gözlenmiştir.

Tüm gün, gündüz, gece ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri ile tüm gün, gündüz ve gece ortalama sistolik ve diyastolik kan basınçları açısından 95 persentil üzerinde olanlar ve olmayan değerlerin hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırıldığında, her ne kadar hasta grubunda daha yüksek değerlere rastlansa da gruplar arasında ortalamalar açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Bir çalışmada uyku ile ilişkili solunum bozukluğu olan 239 çocuk hastada sağlıklı kontrol gruplarına göre uyku ve uyanık durumlarında kan basıncı yüksekliklerinin olduğu saptanmıştır ⁽²⁹⁾. Başka bir çalışmada ise tıkayıcı uyku apnesi olan çocuklarda, primer horlaması olan ancak tıkayıcı uyku apnesi olmayan çocuklara göre uyku sırasında diastolik kan basınçlarında yükseklik saptanmıştır ⁽¹⁶⁾. ÜHYDS olanlarda genel popülasyona göre daha yüksek kan basıncı değerlerine sahip olduğunu belirten çalışmalar da vardır ^(30,31). Başka bir çalışmada TUAS ve HT ile kronik horlama ve HT arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ^(9,10,32,33,34). Bu çalışmada TUAS olmayan ve horlaması olan/olmayan hasta grubu sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında literatürdekine benzer sonuçlar elde edilmemiştir.

Hasta grubunda 8 olgu (%40) ve kontrol grubunda ise 3 olgu (%15) non-dipper olarak değerlendirilmiştir. Gece olan bu düşmenin (dipping) prognostik açı-

dan önemli bilgiler sağladığı bilinmektedir. Bu düşmenin yokluğunda (non-dipper) hastaların kardiyovasküler hastalıklar açısından büyük risk altında olduğu gösterilmiştir ⁽³⁵⁾. Bu çalışmada aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen, non-dipper sayısı hasta grubunda daha fazladır. Bu çalışmada sağlıklı olgulardan oluşturulan kontrol grubunda %15 oranında non-dipper olgu olması, hastaların gece yarım saatte bir kan basıncı ölçümü sırasında manşonun şişmesi ile birlikte duyulan rahatsızlık nedeni ile uyanması ya da daha uyanık hale geçmesi ile açıklanabilir.

Flynn ve ark'larının yapmış olduğu bir çalışmada tüm gün diyastolik kan basıncı ve/veya gece sistolik ve diyastolik kan basıncı yüksekliğinin sekonder HT için daha iyi bir gösterge olduğu gösterilmiştir ⁽³⁶⁾. Bu çalışmada ise TUAS olmayan hasta grubunda tüm gün diyastolik kan basıncı ve/veya gece sistolik ve diyastolik kan basıncı yüksekliği açısından yükseklik saptanmamıştır.

Bu çalışmanın bazı sınırlamaları bulunmaktadır. Çalışmaya alınan olgularda TUAS polisomnografi olmadan, klinik anamnez ile dışlanmıştır. Erişkin dönem için TUA'nın tanısında altın standart yöntem olarak polisomnografi gösterilmektedir. Ancak, çocukluk yaş grubunda polisomnografinin tanıdaki yeri kullanım zorluğu açısından erişkinde olduğu gibi değildir. Kooperasyon zorluğu nedeniyle polisomnografinin yararı pediatriye erişkin popülasyona göre daha azdır ⁽⁶⁾. Semptomlar ve klinik şüphenin varlığı tanının konulmasında erişkinlere göre daha çok destek sağlamaktadır ⁽⁶⁾. Yani çocukluk yaş grubunda tıkalı uyku apne tanısı en kesin gösterge olan uykuda solunum durmasının tanımlandığı durumlarda polisomnografi yapılmadan da konulabilir.

Bu çalışmada TUA gibi hava yolu direncine yol açan ileri bir patolojinin bir basamak önünde olan ve kısmi hava yolu daralmasına yol açan tonsil hipertrofisinin kan basıncını nasıl etkilediği değerlendirilme-ye çalışılmış, hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu da, tonsil hipertrofisi olan, ancak klinik olarak TUAS bulgusu olmayan hastalar-

da HT gibi kardiyovasküler komplikasyonların aşikâr olmadığını göstermektedir. Ancak, hasta grubunda non dipper bireylerin fazla olması, olgu sayısı artırılmış çalışmaların gerekliliğini ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. American Sleep Disorders Association. Obstructive sleep apnea syndrome. The International Classification of Sleep Disorders (Revised). Rochester, Minn Davies Printing Co 1997;52-8.
2. Ferreira AM, Clemente V, Gozal D. Snoring in Portuguese primary school children. *Pediatrics* 2000;106:64. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.106.5.e64> PMID:11061801
3. Li AM, Chan DFY, Fok TF. Childhood obstructive sleep apnoea: an update. *Hong Kong Med J* 2004;10:406-13. PMID:15591600
4. Ward SL, Marcus CL. Obstructive sleep apnea in infants and young children. *J Clin Neurophysiol* 1996;13:198-207. <http://dx.doi.org/10.1097/00004691-199605000-00003>
5. Guilleminault C, Korobkin R, Winkle R. A review of 50 children with obstructive sleep apnea syndrome. *Lung* 1981;159:275-87. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02713925> PMID:7300438
6. Nimubona L, Jokic M, Moreau S. Obstructive sleep apnea syndrome and hypertrophic tonsils in infants. *Arch Pediatr* 2000;7:961-4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X\(00\)90011-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X(00)90011-3)
7. Levinson PD, Millman RP. Causes and consequences of blood pressure alterations in obstructive sleep apnoea. *Arch Intern Med* 1991;151:455-62. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1991.00400030025005> PMID:2001127
8. Carlson J, Davies R, Ehlenz K. Obstructive sleep apnoea and blood pressure elevation. What is the relationship? *Blood Pressure* 1993;2:166-82. <http://dx.doi.org/10.3109/08037059309077548>
9. Hoffstein V, Mateika S, Rubinstein I. Determinants of blood pressure in snorers. *Lancet* 1988;2:992-94. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(88\)90744-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(88)90744-1)
10. Hoffstein V. Blood pressure, snoring, obesity and nocturnal hypoxemia. *Lancet* 1994;334:643-5. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)92084-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(94)92084-2)
11. Diagnostic Steering Committee of the American Sleep Disorders Association. The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. Rochester, Minn Davies Printing Co 1990.
12. Greenfeld M, Tauman R, De Rowe A. Obstructive sleep apnea syndrome due to adenotonsillar hypertrophy in infants. *Inter J of Ped Otorhinolaryngology* 2003;67:1055-60. [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-5876\(03\)00182-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-5876(03)00182-4)
13. Gislason T, Benediktsdottir B. Snoring, apneic episodes, and nocturnal hypoxemia among children 6 months to 6 years old. An epidemiologic study of lower limit of prevalence. *Chest* 1995;107:963-6. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.107.4.963> PMID:7705162
14. Soergel M, Kirschstein M, Busch C. Oscillometric 24-h

- ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1,141 subjects. *J Pediatr* 1997;130:178-84.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(97\)70340-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(97)70340-8)
15. Li AM, Wong E, Kew J. Use of tonsil size in the evaluation of obstructive sleep apnoea. *Arch Dis Child* 2002;87:156-59.
<http://dx.doi.org/10.1136/adc.87.2.156>
PMid:12138072 PMCID:1719186
16. Fletcher EC. Effect of episodic hypoxia on sympathetic activity and blood pressure. *Respir Physiol* 2000;119:189-97.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0034-5687\(99\)00114-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0034-5687(99)00114-0)
17. Peppard PE, Young T, Palta M. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-84.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200005113421901>
PMid:10805822
18. Hla KM, Skatrud JB, Finn L. The effect of correction of sleep-disordered breathing on BP in untreated hypertension. *Chest* 2002;122:1125-32.
<http://dx.doi.org/10.1378/chest.122.4.1125>
PMid:12377832
19. Lettice CK, Daniel KNG, Michael WL. Twenty-Four hour ambulatory blood pressure in snoring children with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2006;130:1009-17.
<http://dx.doi.org/10.1378/chest.130.4.1009>
PMid:17035432
20. Empar L, Beatriz C, Concepcio'n R. Factors related to quality of ambulatory blood pressure monitoring in a pediatric population. *AJH* 1999;12:929-33.
PMid:10509553
21. Carole LM, Mary G, John L. Blood pressure in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1098-103.
PMid:9563725
22. Stewart MJ, Padfield PL. Blood pressure measurement: an epitaph for the mercury sphygmomanometer? *Clin Sci* 1993;83:1-12.
23. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G. Ambulatory blood pressure: an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994;24:793-801.
<http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.24.6.793>
PMid:7995639
24. Marrone O, Romano S, Insalaco G. Influence of sampling interval on the evaluation of nocturnal blood pressure in subjects with and without obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2000;16:653-8.
<http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3003.2000.16d15.x>
PMid:11106208
25. Davies RJO, Jenkins NE, Stradling JR. Effect of measuring ambulatory blood pressure on sleep and on blood pressure during sleep. *BMJ* 1994;308:820-3.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.308.6932.820>
PMid:8167489 PMCID:2539985
26. Amin RS, Carroll JL, Jeffries JL. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in children with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:950-6.
<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200309-1305OC>
PMid:14764433
27. Guilleminault C, Lee JH. Does benign "primary snoring" ever existed in children? *Chest* 2004;126:1396-8.
<http://dx.doi.org/10.1378/chest.126.5.1396>
PMid:15539698
28. Kwok KL, Ng DK, Cheung YF. Blood pressure and arterial distensibility in children with primary snoring. *Chest* 2003;123:1561-6.
<http://dx.doi.org/10.1378/chest.123.5.1561>
PMid:12740274
29. Enright PL, Goodwin JL, Sherrill DL. Blood pressure elevation associated with sleep-related breathing disorder in a community sample of white and Hispanic children: the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea Study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:901-4.
<http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.157.9.901>
30. Hoffstein V, Mateika J. Evening-to-morning blood pressure variations in snoring patients with and without obstructive sleep apnea. *Chest* 1992;101:379-84.
<http://dx.doi.org/10.1378/chest.101.2.379>
PMid:1735259
31. Guilleminault C, Stoohs R, Shiomi T, Kushida C, Schnitzger I. Upper airway resistance syndrome, nocturnal blood pressure monitoring, and borderline hypertension. *Chest* 1993;109:901-8.
<http://dx.doi.org/10.1378/chest.109.4.901>
PMid:8635368
32. Bonsignore MR, Marrone G, Insalaco G. The cardiovascular effects of obstructive sleep apnea: analysis of pathogenetic mechanisms. *Eur Respir J* 1994;7:786-805.
<http://dx.doi.org/10.1183/09031936.94.07040786>
PMid:8005263
33. Lavie P, Ben-Yosef R, Rubin AE. Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension. *Am Heart J* 1984;108:373-6.
[http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703\(84\)90628-8](http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703(84)90628-8)
34. Stradling JR, Crosby JH. Relation between systemic hypertension and sleep hypoxemia or snoring: analysis of 748 men drawn from general practice. *BMJ* 1990;300:75-80.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.300.6717.75>
PMid:2105777 PMCID:1661980
35. Staessen JA, Asmar R, De Buyzere M. Task force II: blood pressure measurement and cardiovascular outcome. *Blood Press Monit* 2001;6:355-70.
<http://dx.doi.org/10.1097/00126097-200112000-00016>
PMid:12055415
36. Flynn JT. Differentiation between primary and secondary hypertension using ambulatory blood pressure monitoring. *Pediatrics* 2002;110:89-93.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.110.1.89>
PMid:12093951

Tip 1 DM olan çocuklarda kemik mineral dansitesinin kantitatif ultrasonografi ile değerlendirilmesi

The use of quantitative ultrasound in assessing bone mineral density in children with Type 1 diabetes

Hüseyin Anıl KORKMAZ¹, Ceyhan DİZDARER¹, Selda MOHAN TARANCI², Özlem MURAT², Ayşe ÇOBAN², Nurettin ÜNAL²

¹İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Araştırma Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji Bölümü, İzmir

²İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Araştırma Hastanesi, Pediatri Bölümü, İzmir

ÖZET

Amaç: Tip 1 DM olan çocuklarda kemik dansitesinin USG yöntemi ile saptanması ve kemik mineral dansitesine etki eden faktörlerin belirlenmesi amaçlandı.

Yöntemler: Hastalarda kemik yoğunluğu ölçümü Sunlight Omnisense 7000 cihazı ile kalibrasyon yapıldıktan sonra radiustan yapıldı. Her hastanın kemik dansitesi SDS değerleri Sunlight Omnisense 7000 cihazı veri tabanı ve sağlıklı Türk çocukları için yayınlanan normal değerlerle karşılaştırılarak belirlendi (Z1,Z2).

Bulgular: Çalışmaya yaş ortalaması 10.9±3.7 yıl olan 86 (41 kız, 45 erkek) Tip 1 DM'lu olgu alındı. Olguların ortalama Z1-SDS skoru 0.156±0.830 (2.2-1.8), Z2-SDS skoru 0.155±0.799 (-2.3-1.8) bulundu. Tip 1 DM'lu çocukların Z1 SDS<0, Z1 SDS≥0, Z2 SDS<0 ve Z2 SDS≥0 değerleri diyabet süresi, ortalama HbA1c, günlük insülin kullanım dozu değerleri yönünden karşılaştırıldı (Z1: 39.3±31.6 ve 32.7±21.2/ay p>0.05, Z2: 39.2±29.8 ve 34.4±30.9/ay p>0.05, Z1: 0.84±0.23 ve 0.75±0.23 Ü/kg/gün p>0.05 Z2: 0.90±0.24 ve 0.76±0.22 Ü/kg/gün p<0.05, Z1: %9.62±2.00 ve %8.94±1.86 p>0.05 Z2: %9.87±1.90 ve %9.02±1.91 p>0.05). Z2 skoru kemik dansitesi <0 olan grupta, Z2 skoru kemik dansitesi >0 olan gruptan günlük insülin kullanım dozu anlamlı derecede yüksekti (0.90±0.24 ve 0.76±0.22 Ü/kg/gün, p<0.05).

Sonuç: Ultrasonografik yöntemle kemik dansitesi ölçümü Tip 1 DM'lu çocukların izleminde kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Tip 1 Diyabetes, kemik mineral dansitesi, kantitatif ultrasonografi, osteoporoz

ABSTRACT

Objective: Our aim was to determine bone mineral density (BMD) in children with type 1 diabetes by quantitative ultrasonography (QUS) and influential factors.

Methods: BMD was measured by QUS using Sunlight Omnisense 7000 device from the radius after the calibration. BMD SDS values of all patients were measured and compared with the reference data of Sunlight Omnisense 7000 device and those of published for healthy Turkish children.

Results: Eighty six (41 females, 45 males) type 1 diabetic patients who had the mean age of 10.9±3.7 years were included in the study. The mean score of Z1-SDS was 0.156±0.830 (2.2-1.8), The mean score of Z2-SDS score was 0.155±0.799 (-2.3-1.8). SDS<0 and ≥0 values of Z1 and Z2 in type 1 diabetic children were analyzed in terms of duration of diabetes, mean HbA1c, daily insulin dose for use (Z1: 39.3±31.6 and 32.7±21.2/mo p>0.05, Z2: 39.2±29.8 and 34.4±30.9/mo p>0.05, Z1: 0.84±0.23 and 0.75±0.23 U/kg/d p>0.05 Z2: 0.90±0.24 and 0.76±0.22 U/kg/d p<0.05, Z1: 9.62±2.00 and 8.94±1.86% p>0.05 Z2: 9.87±1.90, and 9.02±1.91 %; p>0.05). The daily insulin dosage in the group with Z2 bone density score of <0 was significantly higher than those with Z2> 0 (0.90±0.24 and 0.76±0.22 U/kg/day, respectively p<0.05).

Conclusion: Ultrasonographic bone density measurement method may be used along with follow up of children with type 1 diabetes mellitus.

Key words: Type 1 diabetes, bone mineral density, quantitative ultrasonography, osteoporosis

Alındığı tarih: 22.04.2012

Kabul tarihi: 04.06.2012

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Hüseyin Anıl Korkmaz, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Araştırma Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji Bölümü, İzmir

e-mail: drkorkmazanil@hotmail.com

GİRİŞ

Tip 1 Diyabetes Mellitus (DM) çeşitli klinik ve biyokimyasal bulgularla seyreden, birçok sistemi etkileyebilen kronik bir metabolizma hastalığıdır ⁽¹⁾. Ülkemizdeki tip 1 DM prevalansı yaklaşık 1/2000 olarak bildirilmektedir ⁽²⁾. DM, hiperglisemi ve buna eşlik eden birçok metabolik bozuklukla çeşitli komplikasyonlara (makrovasküler ve mikrovasküler) yol açar. DM'un osteoporoz gelişimi için de risk faktörü olduğu ve artmış kırık riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir ^(3,4). Tip 1 diyabetes mellitusta, insülin eksikliğine bağlı kemik mineral eksikliği aşikârdır. Bu kemik protein matriksinin hasarına ve kemik mineral metabolizma eksikliğine bağlıdır. Bu nedenle endojen insülin salınımının kemik metabolizması üzerine etkisi vardır.

İyi kontrol edilmemiş tip 1 ve 2 DM'larda konjektif dokuda da değişiklikler oluşmaktadır. Bunun patogenezi tam olarak belirlenmese de kollajen dokuda kollajenöze rezistansı arttıran ve döngüyü düşüren bir çapraz bağlanma artışından bahsedilir ^(5,6). Ayrıca kollajenin nonenzimatik glukolizasyonu artmıştır. Bunun da çapraz bağlanmayı arttırdığı gösterilmiştir ^(7,8). Diğer etkileyen faktörler ise kollajen hidrasyonunda artma, aldol redüktaz yolu ile konjektif dokuda şişme ve artmış kollajen sentezine yol açan mikroanjyopatidir. Kemik mineral dansitesi (KMD) üzerine DM'un etki mekanizması hakkında çeşitli görüşler bulunmaktadır. KMD üzerine DM süresi, HbA1c düzeyi, insülin dozu gibi hastalığa ilişkin özelliklerin yanı sıra tanı yaşı, boy, kilo, vücut kitle indeksi, kemik yaşı ve pubertal durum gibi kişisel parametrelerin de etkisi olduğu bildirilmektedir ⁽⁴⁾.

Rutin klinik uygulamalarda çok değişik alanlarda kullanılmakta olan direkt radyolojik yöntemlerle osteoporoz bulguları ciddi kemik mineral kaybı olduğu durumlarda belirlenebilir.

Direkt radyolojik yöntemlerin duyarlılığının bu derecede düşük olması daha duyarlı ve kantitatif değerlendirme yapılabilen yöntemlerin geliştirilmesi zorunluluğunu ortaya çıkarmıştır. Osteoporoz tanısı ve

tedavisinin değerlendirilebilmesi için kemik mineral yoğunluğunun kantitatif olarak ölçülmesine gereksinim vardır. Dual-enerji absorpsiyometri (DXA) yöntemi kemik yoğunluğu kantitatif ölçümünde hem çocuklarda hem de erişkinlerde yaygın olarak kullanılmakla beraber, kantitatif ultrason tekniği alternatif bir yöntem olarak kullanılmaya başlanmıştır. Radyasyonla karşılaşma gerektirmemesi ve kemiğin yapısı ile ilgili bilgi sağlaması bu yöntemin en önemli avantajlarıdır ⁽⁹⁾.

Bu çalışmada tip 1 DM olan çocuklarda kemik dansitesinin USG yöntemi ile saptanması ve KMD'ne etki eden faktörlerle ilişkisinin belirlenmesi amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Eylül 2008-Aralık 2008 tarihleri arasında İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrin Polikliniği'nde izlenen Tip 1 DM hastaları alındı. Tiroid hastalığı dışında kemik dansitesini etkileyecek sistemik veya endokrin ek hastalığı, ek ilaç kullanımı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma için hastane etik kurulundan onay ile hastaların ebeveynlerinden bilgilendirilmiş olur alındı. Çalışmaya alınan hastalar, günde 3 doz çok kısa etkili (insülin lispro veya insülin aspart) ve 1 doz uzun etkili (insülin glargine veya insülin detemir) insülin tedavisini alan ve 3 ayda bir düzenli olarak poliklinikte muayene olan hastalar çalışma grubunu oluşturdu. Kan örnekleri hastanın poliklinik ziyareti sırasında alındı. Poliklinik muayenesinde açlık HbA1c, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, magnezyum, and tiroid fonksiyon testleri (fT4, TSH) standart laboratuvar metodları ile ölçüldü. Tüm kan örnekleri maksimum 1 saat gecikme ile işleme alındı.

Kemik yoğunluğu ölçümleri Sunlight Omnisense 7000 cihazı ile kalibrasyon yapıldıktan sonra radius-tan yapıldı. Toplam 86 çocuğun kemik yoğunluğu ölçümleri elde edildi. SOS (Speed of Sound) ve z skoru değerleri ölçülerek kaydedildi. Z skoru -1'den düşükse osteopeni, -2'den düşükse ciddi osteopeni olarak adlandırıldı. Kemik yoğunluğu z skoru ve

SOS değerleri ile yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi, DM tanısı, hastalık süresi, günlük insülin değerleri, HbA1c değerleri, kemik yaşları, pubertal durumları, kalsiyum, fosfor, magnezyum, alkalin fosfataz, serbest tiroksin (fT4), tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldı. Z1 skorları Sunlight Omnisense 7000 cihazında yüklenmiş olan pediatri değerleri ile karşılaştırılarak, Z2 skorları ise Omar ve ark.'nın ⁽¹⁰⁾ sağlıklı Türk çocuklarından oluşturduğu veri tabanındaki değerler ile karşılaştırılarak belirlendi. Z1 ve Z2 değerlerinin diğer ölçülen parametrelerle ilişkileri araştırıldı.

İstatistik analiz için veriler SPSS v.11.0 programı ile değerlendirildi. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında Mann-Whitney-U testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare gerçeklik testi, değişkenler arası ilişkileri belirlemede Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Sayısal veriler ortalama±standart sapma olarak verildi. P değeri 0.05'ten küçükse anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 45 erkek (%52.3), 41 kız çocuk (%47.7) olmak üzere yaş ortalaması 10.9±3.7 yıl olan 86 Tip 1 DM'lu hasta alındı. Ortalama hastalık süresi 3-156 ay idi (35.3±30.6). Hastalar günlük ortalama 0.79±0.23 ünite insülin ile tedavi edilmekteydi. Z1 skoru 0.156±0.830, Z2 skoru 0.155±0.799 bulundu (Z1 skorları -2.2-1.8, Z2 skorları -2.3-1.8). Olguların genel özellikleri Tablo 1'de özetlendi. Ortalama KMD ölçüm değerleri tip 1 DM'lu çocukların genel olarak kemik dansitelerinin iyi durumda olduğunu gösterdi. Tiroid fonksiyon testleri ve kalsiyum, fosfor, magnezyum, ortalamaları normal sınırlar içinde bulundu. Alkalin fosfataz değerleri ortalamaları ise yüksek bulundu. Çalışmamızda diyabetik çocuk olgularda kemik dansitesi Z1 ve Z2 değerleri TY, KY, VA, boy, BMI değerleri ile pozitif anlamlı korele (p<0.05), ALP değeri ile negatif anlamlı korele olarak saptandı. (p<0.05).

Tablo 1. Tip 1 DM hastalarının demografik verileri.

	Ort±SD
Yaş (yıl)	10.9±3.7
Boy (cm)	140.3±18.7
Vücut ağırlığı (kg)	39.1±15.1
Vücut kitle indeksi	19.3±3.7
DM süresi (ay)	35.3±30.6
İnsülin dozu (Ü/kg/gün)	0.79±0.23
HbA1c (%)	
Son	8.39±1.93
Son bir yıl	8.83±1.90
Tüm zamanlar	9.16±1.92
Kemik mineral dansite ölçümü	
SOS(m/s)	3819±124
Z1-SDS	0.156±0.830
Z2-SDS	0.155±0.799
Kalsiyum (mg/dL)	9.41±0.33 (8-10.5)
Fosfor (mg/dL)	4.42±0.59 (3.2-6.3)
Magnezyum (mg/dL)	1.96±0.15 (0.8-2.1)
Alkalin fosfataz (IU/L)	224.1±71.7
	(100-320 kız, 100-390 erkek)
fT4 (ng/dL)	1.26±0.15 (0.7-1.7)
TSH (µIU/mL)	3.19±2.48 (0.6-6.3)

Parametre gruplarının Z1 ve Z2 skorlarına göre karşılaştırılması Tablo 2'de özetlendi. Z2 skorlarına kemik yaşı geriliğinin (TY-KY) anlamlı etkisi olduğu saptandı (p<0.05) ve böylece KY takibinin diyabetik olgularda önemli olduğu, kemik yaşının takvim yaşından geri kaldığı durumlarda kemik dansitesinin olumsuz etkileneceği sonucuna varıldı (Tablo 2). Z2 değerlerine göre olgular irdelendiğinde; giderek artan günlük insülin dozu ve özellikle son bir yıldaki ve diyabet süresi içindeki ortalama HbA1c değerlerindeki artışların SOS-Z2 skorunda 0'ın altında kalan değerlere (osteopeni) neden olduğu bulundu, fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 2).

Diyabet ile ilişkili parametreler Z skoru <0 ve Z skoru ≥0 olan gruplarda karşılaştırıldı. Karşılaştırma Z1 ve Z2 değerleri için ayrı olarak yapıldı ve karşılaştırma sonuçları Tablo 3'te özetlendi. Olguların Z1 ve Z2 değerleri 0'ın altında ve üstünde olan olgular birbirleri ile diyabet süresi, son HbA1c, son yıl ortalama HbA1c, tüm zamanlar ortalama HbA1c, günlük insülin kullanım dozu değerleri yönünden karşılaştı-

Tablo 2. Olguların parametre gruplarında Z1 ve Z2 skor değerleri.

Parametre Grupları	n	Z1 skoru Ort±SD	p	Z2 skoru Ort±SD	p
Cinsiyet					
Erkek	45	0.197±0.853	>0.05	1.034±1.119	>0.05
Kız	41	0.112±0.820		0.840±1.159	
TY					
≤10	35	0.009±0.897	>0.05	0.693±1.156	>0.05
>10	51	0.258±0.780		1.112±1.100	
TY-KY					
≤1	54	0.347±0.799	>0.05	1.137±1.066	<0.05
>1	32	-0.166±0.802		0.613±1.189	
İnsülin (Ü/kg/gün)					
≤0.5	12	0.275±0.704	>0.05	1.157±0.861	>0.05
>0.5 - ≤1	61	0.147±0.897		0.922±1.217	
>1	13	0.092±0.650		0.838±0.996	
DM süresi (ay)					
≤6	10	0.030±0.705	>0.05	0.787±0.813	>0.05
>6 - ≤12	5	0.180±0.563		0.890±0.859	
>12 - ≤24	22	-0.36±1.013		0.653±1.312	
>24 - ≤60	34	0.357±0.827		1.111±1.154	
>60	15	0.060±0.693		1.102±1.104	
HbA1c tüm zamanlar (%)					
≤7	8	0.638±0.580	>0.05	1.550±0.738	>0.05
>7 - ≤10	38	0.254±0.944		0.974±1.313	
>10	20	0.070±0.598		1.055±0.941	

Tablo 3. Diyabetik parametrelerin Z skoruna göre dağılımı.

	Z1<0	Z1≥0	p	Z2<0	Z2≥0	p
DM süresi (ay)	39.3±31.6	32.7±21.2	>0.05	39.2±29.8	34.4±30.9	>0.05
İnsülin (Ü/kg/gün)	0.84±0.23	0.75±0.23	>0.05	0.90±0.24	0.76±0.22	<0.05
HbA1c (%)						
Son	8.08±1.74	8.8±2.04	>0.05	8.68±1.68	8.33±1.99	>0.05
Son bir yıl	8.80±1.59	8.86±2.09	>0.05	9.24±1.32	8.75±2.00	>0.05
Tüm zamanlar	9.62±2.00	8.94±1.86	>0.05	9.87±1.90	9.02±1.91	>0.05

rıldığında; Z2 skoru kemik dansitesi <0 olan grupta, Z2 skoru kemik dansitesi >0 olan gruptan günlük insülin kullanım dozu anlamlı derecede yüksekti (0.90±0.24 ve 0.76±0.22 Ü/kg/gün, p<0.05) (Tablo 3). Diğer parametreler için Z değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 3).

TARTIŞMA

Diyabetik hastalarda yapılan osteoporoz ve KMD

değerlendirilmesine yönelik literatürde yer alan bazı çalışmaların sonucu incelendiğinde, diyabet ve osteoporoz ilişkisinin çok netleşmediği ve farklı sonuçlar saptandığı gözlenmektedir. Çalışmamızda ultrasonografik olarak KMD'ni ölçerken hem cihazın veri tabanına göre hem de sağlıklı çocuklar için bildirilmiş normal değerlere göre oluşturulan Z1 ve Z2 sonuçlarını elde ettik. Tüm diyabetik parametreleri her iki sonuca göre değerlendirerek daha doğru yorumlara ulaşmayı amaçladık. Z skorunun henüz

çocuklarda kırık riskini predikte ettirdiği gösterilememiştir, ancak <-2.0 olan bir Z skoru düşük kemik kitlesini göstermektedir⁽¹¹⁾. Olgularımızda Z1 skorlarına göre 7 olguda Z2 skorlarına göre 5 olguda KMD değeri <-1 olarak bulunmuştur. Bu da 86 olguda KMD düşüklüğünün %5-8 gibi düşük bir oranda olduğunu göstermiştir. Olguların SOS yöntemi ile ölçülen KMD değerlerinin ortalamasının üstünde olma eğilimli olduğu, dolayısıyla diyabetik çocukların hastalıklarına rağmen, kemik dansitelerinin iyi durumda olduğu saptanmıştır. Bunun nedenlerinden biri ülkemizin güneşli bir iklime sahip olması olabilir. Literatür incelendiğinde; Liu ve ark.'nın⁽¹²⁾ yaptıkları çalışmada 39 puberte ve 33 postpubertal dönemdeki tip 1 diyabetiklerde KMD'nin kontrollere göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Leidig-Bruckner G ve ark.'nın⁽¹³⁾ yaptığı bir çalışmada, Tip 1 DM'li hastalarda KMD'nin ön kolda azaldığı, lomber omurga ve femurda non-diyabetiklerden farklı olmayarak azaldığı veya değişmediği, Tip 2 DM'lularda ise KMD'nin aynı kemik alanlarında arttığı, azaldığı ya da değişmediği yönündedir.

Çalışmamızda tip 1 diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları olan olgu bulunmamaktadır. Bunun sonucu olarak çalışmamızda, diyabetik çocukların hastalıklarına rağmen, kemik dansitelerinin iyi durumda olduğu saptanmıştır. Literatür incelendiğinde; Campos Pastor MM ve ark.'nın⁽¹⁴⁾ yaptığı bir çalışmada da diyabetik retinopatili grupta osteopeni ve osteoporoz görülme sıklığının retinopati görülmeyen gruba göre artmış olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada hastalara 7 yıl süre ile insülin tedavisi uygulanmış ve metabolik kontrol sağlanmıştır. Çalışmanın sonunda diyabetin kontrolü ve komplikasyonlarının azaltılmasıyla KMD'nin artacağı ve rezorbsiyonun azaltılabileceği bildirilmiştir. İyi metabolik kontrolün KMD azalmasını engellediğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda, Z1 ve Z2 değerleri 0'ın altında ve üstünde olan olgular birbirleri ile diyabet süresi, son HbA1c, son yıl ortalama HbA1c, tüm zamanlar ortalama HbA1c, günlük insülin kullanım dozu değerleri

yönünden karşılaştırıldığında yalnızca Z2 değerleri yönünden iki grup arasında günlük insülin kullanım dozu bakımından anlamlı fark saptanmıştır. Böylece Türk çocuklarında normal SOS değerlerine göre insülin dozunun yüksek olmasının kemik dansitesini olumsuz etkilediği sonucuna varılmıştır. Literatür incelendiğinde; Vina Simon ve ark.'nın⁽¹⁵⁾ yaptığı 45 kişilik (18 kadın, 27 erkek) bir çalışmada tip 1 DM'nin düşük KMD ile ilişkili olduğu fakat KMD ile diyabet süresi ve metabolik kontrol arasında ilişki olmadığı saptanmıştır. Çalışmamızda, Vina Simon'un sonuçlarına benzer olarak, KMD ile HbA1c ve diyabet süresi arasında anlamlı bir korelasyon saptamadık. Adölesan dönemdeki Tip 1 DM'de Valerio ve ark.'nın⁽¹⁶⁾ yaptıkları çalışmada, 27 hastada Z skorları incelenmiş ve DEXA Z skoru ile hasta yaşı, diyabet süresi ile negatif korelasyon saptamıştır. HbA1c arttıkça Z skorunun düştüğünü, metabolik kontrol ile osteopeniyi korele bulduklarını bildirmişlerdir.

Dual-enerji absorpsiyometri (DXA) yöntemi kemik yoğunluğu ölçümünde hem çocuklarda hem de erişkinlerde yaygın olarak kullanılmakla beraber kantitatif ultrason tekniği alternatif bir yöntem olarak kullanılmaya başlanmıştır. Düşük maliyeti, taşınabilir olması, iyonizan radyasyona maruz bırakmaması ve kemik yapısı konusunda fikir vermesi açısından, epidemiyolojik araştırmalarda önerilen bir yöntemdir⁽¹⁷⁾. Kalkaneus ve patellada, trabeküler kemiği, tibia-da, kortikal kemiği ve falanksalarda integral kemiği değerlendiren teknikler vardır⁽¹⁷⁾. Ultrason dalgasının yayılım hızı veya ses hızı, ölçülen vücut kısım genişliğinin geçiş süresine oranı (m/sn) ile hesaplanır. Biz hastalarımızın kemik yoğunluğu ölçümünü Sunlight Omnisense 7000 cihazı ile radiusa uyguladık. Çalışmamızda diyabetik çocuk olgularda kemik dansitesi Z1 ve Z2 değerleri TY, KY, VA, boy, BMI değerleri ile pozitif anlamlı korele bulunduğu, ultrasonografik kemik dansite ölçümünün çocuk diyabetik olgularda kullanılabileceği sonucuna varıldı.

Bu çalışmada; tip 1 DM çocukların kemik dansite ölçümlerinin önemli olduğu, kemik dansite değerlerinin normalin altında kalabildiği, özellikle diyabet ile

ilişkili parametrelerin, günlük insülin dozu artışının ve kemik yaşının takvim yaşından geri kalmasının anlamlı etkide bulunduğu anlaşılmıştır. Ayrıca ultrasonografik kemik dansite ölçümünün çocuk diyabetik olgularda kullanılabileceği ve bulunan topluma göre belirlenmiş normal sınırların değerlendirilmesi- nin daha doğru olacağı sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Behreman RE, Kliegmann RM, Jensen HB. Nelson Textbook of Pediatrics, Philadelphia, WB Saunders, 2000:1767-89.
2. Abacı A, Böber E, Büyükgebiz A. Tip 1 Diyabet. *Güncel Pediatri* 2007;5:1-10.
3. Råkel A, Sheehy O, Rahme E, LeLorier J. Osteoporosis among patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2008;34(3):193-205.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2007.10.008>
4. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* 2007;166:495-505.
<http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwm106>
PMid:17575306
5. Harris ED JR, Faerrel ME. Resistance to collagenase: a characteristic of collagen fibrils cross-linked by formaldehyde. *Biochim Biophys Acta* 1972;278:133-41.
[http://dx.doi.org/10.1016/0005-2795\(72\)90114-6](http://dx.doi.org/10.1016/0005-2795(72)90114-6)
6. Chang K, Uitto J, Rowold EA, Grant GA, Kilo C, Williamson JR. Increased collagen cross-linkages in experimental diabetes: reversal by b-aminopropionitrile and D-penisilamine. *Diabetes* 1980;29:778-81.
<http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.29.10.778>
PMid:7439537
7. Berenson GS, Radhakrishnamurthy B, Dalferes ER Jr, Ruiz H, Srinivasan SR, Plavidal F, et al. Connective tissue macromolecule changes in rats with experimentally induced diabetes and hyperinsulinism. *Diabetes* 1972;21:733-43.
PMid:4260448
8. Perejda AJ, Uitto J. Nonenzymatic glycosylation of collagen and other proteins: relationship to development of diabetic complications. *Coll Relat Res* 1982;2:81-8.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0174-173X\(82\)80042-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0174-173X(82)80042-3)
9. Kaufman JJ, Einhorn TA. Ultrasound assessment of bone. *J Bone Miner Res* 1993;8:517-25.
<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.5650080502>
PMid:8511979
10. Omar A, Turan S, Bereket A. Reference data for bone speed of sound measurement by quantitative ultrasound in healthy children. *Archives of Osteoporosis* 2006;1:37-41.
<http://dx.doi.org/10.1007/s11657-006-0006-1>
11. Vignolo M, D'Annunzio G, Mascagni A, Poggi E, Torrisi C, Parodi A et al. Bone mass measured using quantitative ultrasound in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res* 2004;62:44-5.
PMid:15761232
12. Liu EY, Wactawski-Wende J, Donahue RP, Dmochowski J, Hovey KM, Quattrin T. Does low bone mineral density start in post-teenage years in women with type 1 diabetes? *Diabetes Care* 2003;26:2365-9.
<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.26.8.2365>
PMid:12882863
13. Leidig-Bruckner G, Ziegler R. Diabetes mellitus a risk for osteoporosis? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109:493-514.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-2001-18605>
14. Campos Pastor MM, Lopez-Ibarra PJ, Escobar-Jimenez F, Serrano Pardo MD, Garcia-Cervigon AG. Intensive insulin therapy and bone mineral density in type 1 diabetes mellitus: a prospective study. *Osteoporos Int* 2000;11:455-9.
<http://dx.doi.org/10.1007/s001980070114>
PMid:10912849
15. Vina Simon E, Bueno Lozana G, Armada Maresca MI, Ruibal Francisco JL, Fernandez Perez C, Lozano Tonkin C et al. Bone mineral density in juvenile-onset diabetes mellitus. *An Esp Pediatr* 2000;52:507-15.
PMid:11003958
16. Valerio G, Del Puente A, Esposito-del Puente A, Buono P, Mozzillo E, Franzese A. The lumbar bone mineral density is affected by long-term poor metabolic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res* 2002;58:266-72.
<http://dx.doi.org/10.1159/000066441>
PMid:12446989
17. Knapp KM. Quantitative ultrasound and bone health. *Salud Publica Mex* 2009;51:18-24.
<http://dx.doi.org/10.1590/S0036-36342009000700005>

Çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde nörogelişimsel izlem sonuçları ve etkileyen faktörler

Neurodevelopmental follow-up results in very low birth weight premature infants and influential factors

Sümer SÜTÇÜOĞLU, Aysu DİKERLER, Oya HALICIOĞLU, Mine İNAL AKKAYA, Can ÖZTÜRK, Sezin AŞIK AKMAN, Esra ÖZER

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinikleri

ÖZET

Amaç: Yenidoğan yoğun bakım ünitesinden taburcu olan çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerin uzun dönemdeki nörogelişimsel bozukluk sıklığını araştırmak, büyüme ve gelişme geriliğine neden olan risk faktörlerini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Yöntemler: Ocak - Aralık 2007 arasında İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatırılan doğum ağırlığı 1500 g ve altındaki 61 preterm retrospektif olarak incelendi. Olguların demografik özellikleri, yatış sırasında gözlenen komplikasyonlar, nörogelişimsel bozukluk ve büyüme geriliğine etki eden klinik risk faktörleri kaydedildi. Preterm bebekler düzeltilmiş 18. ve 24. ayda ağırlık, boy, baş çevresi, nörolojik muayene ve Denver Gelişimsel Tarama Testi ile büyüme ve nörolojik gelişim açısından değerlendirildi.

Bulgular: Olguların %45,9'u erkek, ortalama gebelik yaşı $29 \pm 2,1$ hafta, ortalama doğum ağırlığı 1205 ± 214 gramdı. Nörogelişimsel prognoza etki eden risk faktörleri sıklık sırasına göre %80,3 respiratuar distres sendromu, %50,8 klinik sepsis, %39,3 mekanik ventilatör ile izlem, %37,7 surfaktan gereksinimi olarak saptandı. Denver Gelişimsel Tarama Testi 18. ve 24. ayda anormal olan bebeklerin boy ve baş çevre ölçümleri, nörogelişimi normal saptanan gruba göre daha düşük bulundu ($p < 0,05$). Düzeltilmiş 24. ayda anormal nörogelişimsel bozukluk gösteren olgularda klinik sepsis, surfaktan gereksinimi, mekanik ventilatör ile izlem, ağır intrakranial kanama, periventriküler lökomalazi ve bronkopulmoner displazi varlığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla saptandı ($p < 0,05$).

Sonuç: Çok düşük doğum ağırlıklı pretermelerde sepsis, mekanik ventilatör ile izlem, surfaktan gereksinimi, bronkopulmoner displazi, ağır intraventriküler kanama ve periventriküler lökomalazi varlığı nörogelişimsel pronozu olumsuz etkileyen risk faktörleridir.

Anahtar kelimeler: Çok düşük doğum ağırlığı, prematürite, nörogelişimsel prognoz

ABSTRACT

Objective: To investigate the frequency of long-term neurodevelopmental disorders and evaluate risk factors it was aimed for growth, and developmental retardation in very low birth weight infants who were discharged from Neonatal Intensive Care Unit.

Methods: Sixty-one preterm infants with birth weights under 1500 grams hospitalized in Neonatal intensive Care Units at İzmir Tepecik Teaching and Research Hospital between January and December 2007 were retrospectively evaluated. Demographical features, complications encountered during hospitalization and clinical risk factors affecting growth retardation were recorded. Infants were examined for growth and neurological development corrected for 18 and 24 months of age and Denver Developmental Screening Test was used for determining neurological development.

Results: The main findings were as follows: 45.9% of the cases was male, the mean gestational age was 29 ± 2.1 weeks and mean birth weight was 1205 ± 214 grams. Risk factors that influenced the neurodevelopmental prognosis were respiratory distress syndrome (80.3%), clinical sepsis (50.8%), monitorization with mechanical ventilation (39.3%) and need for surfactant (37.7%). Denver Developmental Screening test found smaller head circumference and height of infants with growth retardation at 18., and 24. months of age relative to their peers with normal neurodevelopmental status. The rates of clinical sepsis, surfactant administration, mechanical ventilation, bronchopulmonary dysplasia and intraventricular hemorrhage were statistically significant height in very low birth weight infants with abnormal neurodevelopment corrected for 24 months of age ($p < 0,05$). These infants also showed growth retardation both at 18 and 24 months of age ($p < 0,05$).

Conclusion: Clinical sepsis, surfactant need, monitorization with mechanical ventilation, bronchopulmonary dysplasia and severe intraventricular hemorrhage are risk factors that influence neurodevelopmental prognosis in very low birth weight preterm infants.

Key words: Very low birth weight, prematurity, neurodevelopmental outcome

Alındığı tarih: 02.03.2012

Kabul tarihi: 30.04.2012

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Sümer Sütçüoğlu,
Gaziler Cad. Yenışehir - İzmir
e-mail: ssutcuoglu@hotmail.com

GİRİŞ

Son yıllarda yenidoğan yoğun bakımındaki hızlı teknolojik ve bilimsel gelişmeye paralel olarak günümüzde daha fazla sayıda ve daha küçük preterm bebek yaşatılmaktadır. Çok küçük preterm bebeklerde sağkalımın artışı ile birlikte, bu olgularda başta nörogelişimsel sorunlar, bunun yanında kronik akciğer hastalığı, görme ve işitme sorunları, serebral palsi gibi sorunlar da artmaktadır ⁽¹⁾.

Preterm bebeklerde nörogelişimsel prognozu etkileyen çok sayıda faktör bulunmaktadır. Perinatal asfiksi, respiratuvar distres sendromu (RDS), nekrotizan enterokolit, intraventriküler kanama (İVK), periventriküler lökomalazi (PVL), prematüre retinopatisi (ROP), nörosensoriyal işitme kayıpları, sepsis, bronkopulmoner displazi (BPD) gibi kronik hastalıklar preterm bebeklerde nörolojik prognozu olumsuz etkileyen başlıca risk faktörleridir ⁽²⁾. Ayrıca olguların beslenme başta olmak üzere gelişimlerinin ve büyümelerinin yakından izlenerek gerekli destek tedavilerinin ve yaklaşımlarının zamanında uygulanması da uzun dönemde hastaların nörolojik prognozunu etkileyen faktörlerdir ⁽³⁾.

Preterm bebeklerde nörolojik ve nörogelişimsel prognozda en fazla etkili faktörlerin başında doğum ağırlığı ve gebelik haftası gelmektedir. Günümüzde doğum ağırlığı 750 g'ın altındaki bebeklerde major nörogelişimsel bozuklukların sıklığı %50 civarında iken, bu oran doğum ağırlığı 1500 g olan bebeklerde %10-20 civarında olmaktadır ^(2,4,5). Preterm bebeklerde major nörogelişimsel sorunlar olmasa da okul çağına ulaştıklarında hiperaktivite bozukluğu, dikkat eksikliği, matematik ve okuma-yazma derslerinde gerilik gibi minör nörolojik bozukluklar da sık olarak görülmektedir ⁽⁶⁾. Olgularda genellikle nörogelişimsel sorunların etiyolojisinde birden fazla risk faktörü bir aradadır. Ayrıca preterm bebeklerde izlemde saptanan büyüme geriliği de prognozu olumsuz etkileyen faktörler arasındadır ⁽²⁾.

Bu çalışmada amacımız, yenidoğan yoğun bakım ünitesinden taburcu edilen çok düşük doğum ağırlıklı

(ÇDDA) preterm bebeklerde düzeltilmiş 2. yaşta büyüme geriliği ve nörogelişimsel bozukluk sıklığını araştırmak, olumsuz büyüme ve gelişmeye neden olan klinik risk faktörlerini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Grubunun Oluşturulması

T.C. Sağlık Bakanlığı İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesi'ne 1 Ocak 2007 - 31 Aralık 2007 tarihleri arasında yatırılan doğum ağırlığı 1500 g ve altındaki bebekler retrospektif olarak incelendi. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinden taburcu edilen olguların ailelerine telefonla ulaşılabilenler, düzeltilmiş yaş 18-24. aylarda yenidoğan polikliniğine muayene ve nörogelişimsel değerlendirme için davet edildi. Yenidoğan polikliniğine getirilen düzeltilmiş yaş 18-24. aylarda nörogelişimsel değerlendirme yapılabilen olgular çalışma grubunu oluşturdu. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların ailelerinden gerekli onam alındı.

Hastalarla İlgili Klinik Verilerin Toplanması

Çalışma grubu olarak alınan olguların yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatışları sırasındaki dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların doğum ağırlıkları, gebelik yaşları, cinsiyeti, doğum şekli, intrauterin büyüme geriliği varlığı, çoğul gebelik ve akraba evliliği durumu kaydedildi. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatışları sırasında RDS, surfaktan gereksinimi, mekanik ventilasyon uygulanma durumu, İVK, PVL, konvulsiyon, tedavi gerektiren prematüre apnesi, BPD, ROP ve sepsis geçirme durumları kaydedildi. Evre 3-4 RDS, ağır RDS olarak tanımlandı. Taburcu edildikleri sırada postmenstrüel yaşa göre 10. persentil kanalının altında olma durumu "taburculukta büyüme geriliği" olarak değerlendirildi.

Hastalara düzeltilmiş yaş 18. ve 24. aylarda ağırlık, boy ve baş çevresi ölçümü yapıldı ve persentil kanalları bulundu. Kontroller sırasında hastalara

nörolojik muayene yapıldı. Anormal nörolojik muayene bulgusu saptanan olgular “anormal nörolojik muayene” grubu olarak kabul edildi.

Denver Gelişim Tarama Testi Yapılması ve Değerlendirilmesi

Hastalara düzeltilmiş yaş 18. ve 24. aylarda nöromotor gelişimlerini değerlendirmek üzere hastanemizde aynı çocuk gelişim uzmanı tarafından Denver Gelişim Tarama Testi (DGTT) uygulandı. Bu test ile olguların kaba ve ince motor, dil gelişimi ve sosyal gelişim bakımından dört başlık altında nöromotor gelişimleri değerlendirildi. Olgular, yaşlarına göre yapmaları istenen komutları yerine getirmeleri halinde “geçer”, getirmedikleri takdirde “kalır” yorumu ile değerlendirildi. Tüm kategorilerden en az birer kalır ya da bir kategoriden en az iki kalır alan olgular “Anormal DGTT”li olgular olarak yorumlandı. Anormal DGTT testi olan olgulara üç ay sonra test tekrarı uygulandı. İkinci testte de aynı performansı gösteren olgular “Anormal DGTT” diğer olgular “Normal DGTT” grubu olarak kabul edildi.

Düzeltilmiş yaş 18. ve 24. ayda anormal nörolojik muayene bulgusu veya anormal DGTT sonucu olan olgular “anormal nörogelişim”, diğer olgular “normal nörogelişim” grubunu oluşturdu.

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 yazılımında Mann-Whitney U testi ve ki-kare testi kullanılarak yapıldı. P değerinin 0.05’ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Kliniği’ne 1 Ocak 2007- 31 Aralık 2007 tarihleri arasında yatırılan doğum ağırlığı 1500 g ve altındaki preterm bebekler retrospektif olarak değerlendirilerek taburcu edilen 182 bebeğin hastane kayıtları incelendi. Olguların düzeltilmiş yaş 18-24. aylık olduklarında telefonla aileleri arandı ve değerlendir-

me için hastanemize davet edildi. Değerlendirmeye katılmayı kabul eden toplam 61 olgu çalışma grubu olarak alındı. Çalışma grubunu oluşturan 28’i erkek (% 45,9) 33’ü kız (%54) 61 olgunun ortalama doğum ağırlığı 1205 + 214 gram, ortalama gebelik yaşı 29 + 2,1 haftaydı. Olguların 40’ı (%65,5) sezaryen ile doğmuştu. Çalışma grubuna alınan olguların %29,5’inde (18 olgu) intrauterin büyüme geriliği, 40’ında (%65,6) çoğul gebelik mevcuttu. Akraba evliliği sıklığı çalışma grubunda %39,3 (24 olgu) olarak bulundu.

Olguların %80,3’ünde RDS mevcuttu ve 23 olguda (%37,7) surfaktan, 24 olguda (%39,3) mekanik ventilasyon gereksinimi olmuştur. Hastaların %9,8’inde (6 olgu) grade 1-2, % 8,2’sinde (5 olgu) grade 3-4 İVK mevcuttu. Çalışmada yer alan 3 olguda (%4,9) PVL saptandı. Çalışmada yer alan 31 olguda (% 50,8) klinik sepsis, 6 olguda (%9,8) ise kültür pozitif sepsis vardı. Hastaların %11,5’i (7 olgu) konvulsiyon geçirmişti. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlem sırasında 25 olguda (%41) apne vardı. Olguların 8’i (%13,1) BPD tanısı almıştı. Beş olguya (%8,2) ROP nedeni ile lazer tedavisi uygulanmıştı. Çalışmada yer alan olguların %59’unda (36 olgu) taburculuk sırasında büyüme geriliği saptanmıştı.

Çalışmada yer alan olguların düzeltilmiş yaş 18. ve 24. aylarda büyüme ve gelişmelerinin değerlendirilmesi Tablo 1’de sunulmuştur.

Çalışmada yer alan olguların düzeltilmiş 2. yaşta ki nörogelişimsel durumlarına gruplandırılarak demografik özellikleri ve klinik risk faktörlerine göre karşılaştırılmaları Tablo 2’de gösterilmiştir. Surfaktan ve mekanik ventilasyon gereksinimi, ağır İVK, PVL,

Tablo 1. Çalışma grubunda yer alan olgularda 18. ve 24. ayda büyüme geriliği ve nörogelişimsel prognoz değerlendirilmesi *.

	18. ay	24. ay
Ağırlık < 10 p	20 (32,8)	15 (24,6)
Boy < 10 p	18 (29,5)	17 (27,8)
Baş çevresi < 10 p	10 (16,4)	9 (14,8)
Anormal Nörolojik Muayene	10 (16,4)	9 (14,8)
Anormal DGTT	10 (16,4)	7 (11,5)

* Değerler olgu sayısı (%) olarak belirtilmiştir.

Tablo 2. İkinci yaşta anormal nörogelişimsel durum saptanan olgularda demografik ve klinik risk özelliklerin değerlendirilmesi.

	Anormal Nörogelişim (n=10)	Normal Nörogelişim (n=51)	p
Doğum ağırlığı (g)*	1122 + 276	1221 + 200	0,17
Gebelik yaşı (hafta)*	28,1 + 2,02	29,2 + 2,1	0,37
Cinsiyet (Erkek/Kız)	5 / 5	23 / 28	0,77
Doğum şekli (Normal / sezeryan)	3 / 7	18 / 33	0,74
Çoğul gebelik n (%)	5	35	0,25
Ağır RDS*	7	13	0,06
Surfaktan gereksinimi	7	16	0,02
Mekanik ventilatör gereksinimi	8	16	0,004
Intraventriküler kanama (Grade 3-4)	7	4	0,02
Periventriküler lökomalazi	2	1	0,01
Sepsis	29	8	0,04
Konvulsiyon	3	4	0,04
Apne	4	21	0,94
Bronkopulmoner displazi	4	4	0,002
Prematüre retinopatisi	2	3	0,13
Taburculukta büyüme geriliği	6	30	0,94

*Değerler ortalama $\pm$ standart sapma cinsinden verilmiştir.

Tablo 3. İkinci yaşta anormal nörogelişimsel durum saptanan olgularda büyüme geriliğinin değerlendirilmesi.

	Anormal Nörogelişim (n=10)	Normal Nörogelişim (n=41)	p
18. Ağırlık <10 p	5	15	0,20
ay Boy <10 p	6	12	0,02 (0,02)*
Baş çevresi <10 p	5	5	0,002 (0,91)*
Ağırlık <10 p	3	12	0,66
24. Boy <10 p	6	11	0,01 (0,067)*
ay Baş çevresi <10 p	5	4	0,02 (0,91)*

* Odds ratio

sepsis, konvulsiyon ve BPD sıklığı nörogelişimi 2. yaşta anormal olarak değerlendirilen grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla idi ($p < 0.05$). Ancak hastaların yenidoğan kliniğinden taburculukları sırasında büyüme geriliği açısından gruplar arasında fark bulunmadı.

Çalışmada 2. yaşta nörogelişimsel olarak anormal olarak değerlendirilen 10 olgu ile normal olarak değerlendirilen hastaların düzeltilmiş yaş 18. ve 24.

aydaki büyüme geriliği açısından karşılaştırılması Tablo 3'te verilmiştir. Gruplar arasında 18. ve 24. ayda ağırlık açısından 10 persentilin altında kalma sıklığı anlamlı farklı bulunmazken, hem 18. ay hem de 24. ayda anormal nörogelişimi olan hastalarda boy ve baş çevresi açısından 10. persentilin altında olma durumu istatistiksel olarak daha fazla idi. Lojistik regresyon analizi ile değerlendirmede 18. aydaki boy, bağımsız olarak anormal nörogelişimle ilgili bulunurken, 24. ayda tek başına anormal nörogelişim ile ilgili bulunmamıştır (Tablo 3).

TARTIŞMA

Neonatoloji alanındaki hızlı bilimsel ve teknolojik ilerleme son yıllarda ÇDDA bebeklerin sağkalımı üzerine önemli katkıda bulunmuştur. Gebelik yaşı 24-25 hafta olan preterm bebeklerin sağkalım oranı 1990'lı yılların ortalarında %52-70 iken, 2010 yılında bu oran %61-79'a ulaşmıştır ⁽⁷⁾.

Preterm bebeklerin sağkalımında artışa rağmen, uzun dönemde hastalarda büyüme geriliği ve nörolo-

jik sorunların azalmadığı, özellikle doğum ağırlığı aşırı düşük ve ÇDDA bebeklerde nörogelişimsel bozuklukların term akranlarına göre yüksek bulunduğu bilinmektedir ⁽⁸⁾.

Nörogelişimsel durumu değerlendirmede Denver Gelişim Tarama Testi kullanılmıştır. Literatürde Bayley II Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği altın standart olarak bildirilmiştir ⁽⁹⁾. Bu tarama testinin Türk çocukları için standardizasyonunun olmamasına ve uygulama zorluklarına karşın ülkemizden de nörogelişimsel sonuçlarla anlamlı ve güçlü ilişkisini bildiren yayınlar bulunmaktadır ^(10,11).

Postnatal büyüme geriliği doğum ağırlığı 1500 gramın altındaki bebeklerde sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Küçük prematüre bebeklerin büyük bir kısmında ilk aylardaki yavaş büyümenin etkisiyle yaşamın ilk yıllarında büyüme geriliği görülmekte, normal boy ve ağırlığa ancak puberteden önce erişebilmektedirler. Preterm bebeklerde fetal dönemdeki büyüme hızına ulaşamamasının en önemli nedenleri bebeklerin immatüriteye bağlı olarak beslenmelerinin daha yetersiz, ayrıca RDS, sepsis, gibi hastalıkların da büyüme olumsuz etkilemesi nedeni ile gerçekleşmektedir. Ehrenkranz ⁽¹²⁾, 24-29 haftalık bebeklerin taburculukta aynı postkonsepsiyonel yaştaki fetusun ağırlığına ulaşamadıklarını bildirmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nin ulusal yenidoğan araştırma grubu 14 merkezi kapsayan araştırmasında 501-1500 gr arasındaki 4438 yenidoğan bebeği izlemiş, 36 gebelik haftasında 1500 gr'ın altındaki bebeklerin %97'si, 1000 gr'ın altındaki bebeklerin %99'u 10. persentilin altında bulunmuştur. On sekiz-22. aya kadar yapılan izlemlerde ise %40'ının ağırlık, boy ve baş çevresinin 10. persentilin altında olduğu saptanmıştır ⁽¹³⁾. Çalışmamızda olguların %29,5'inin doğum ağırlığı 10. persentilin altında iken, %59'unun taburculuk sırasında 10. persentilin altında olduğu, ÇDDA bebeklerde taburculuk sırasında büyüme geriliğinin önemli bir klinik sorun olarak karşımıza çıktığı anlaşılmıştır.

Büyümenin yakalanması, referans topluma göre büyümenin 2 standart sapma (SD) üzerine çıkması

olarak tanımlanır. Vohr ve ark. ⁽¹⁴⁾ 1993-1994 yılları arasında 1527 aşırı derecede düşük doğum ağırlıklı bebekte yaptığı çalışmada, bebekleri 18-22 ay izlemiş, 36. haftada tüm kohortun %99'unun ağırlığının 10. persentilin altında olduğunu, 18. ayda doğum ağırlığı 601-1000 gr olanların çoğu büyümeyi yakalasa da hâlâ %40'ının ağırlığının 10. persentilin altında olduğunu saptamıştır. Bu çalışmada SGA olarak doğanlarda AGA olan bebeklere göre 18. ayda büyüme parametrelerinin 10. persentilin altında olması daha sıkı. Çalışmamızda yer alan bebeklerin 18. ayda %32,8'i ağırlık, %29,5'i boy, %16,4'ü baş çevresi açısından 10. persentilin altında iken, 24. ayda bu oranlar sırasıyla %24,5, %27,8 ve %14,8 idi. Çalışmamızdaki olguların doğum ağırlıklarının Dusick'in grubunda yer alan olgulara göre daha büyük olması nedeni ile büyüme geriliği sıklığının daha az olduğu görüşündeyiz.

Preterm bebeklerde büyüme ve gelişmeyi olumsuz etkileyen klinik risk faktörlerinin başında ağır RDS, ağır İVK, PVL, sepsis, BPD, ROP gelir ⁽¹⁵⁾. Bu klinik risk faktörlerinin dışında ailenin sosyoekonomik durumu ve eğitim düzeyi de uzun dönemdeki gelişimi doğrudan etkilemektedir ⁽¹⁶⁾. Bu çalışmamızdaki kısıtlılıklardan biri de ailenin sosyoekonomik durumunun ve eğitim düzeyinin değerlendirilen parametreler arasında yer almamasıdır. Bu nedenle çalışmamızda yer alan olgularımızda nörogelişimsel sonuçların yorumlanmasında çevresel faktörlerin ne düzeyde etkili olduğu konusunda yorum yapılamamıştır.

Preterm bebeklerde uzun dönemde prognoz ve gelişimde major morbidite beyin hasarı, BPD ve ROP'dur. Ağır İVK, PVL ve hidrosefali kötü nörogelişimsel prognozla seyreder ⁽¹⁷⁾. Gebelik yaşı 26 haftanın altında 283 hastayı kapsayan bir çalışmada olguların 30. aydaki değerlendirilmesinde preterm bebeklerin %18'inde ağır nörogelişimsel gerilik, %11'inde orta düzeyde nörogelişimsel gerilik olduğu saptanmıştır ⁽¹⁸⁾. Çalışmamızda yer alan olgularda 2. yaşta anormal nörogelişim gösterme sıklığı %11,5 olarak bulunmuştur. Ancak, hastalarımızın ortalama

gebelik haftasının 29 hafta olması nedeni ile nörogelişimsel bozukluk sıklığının bu araştırmaya göre daha iyi düzeyde olduğu kanısındayız. Constantinou ve ark.'nın ⁽¹⁹⁾ çalışmasında da ÇDDA bebeklerde prognozunu araştırmamızla benzer şekilde aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklere göre daha iyi olduğu bildirilmiştir. Buna karşılık gelişmekte olan ülkeler arasında yer alan Bangladeş'te gerçekleştirilen bir araştırmada doğum ağırlığı ortalama 1326 gr olan gebelik yaşı 33 haftadan daha küçük preterm bebeklerin izlemlerinde 12. ayda üçte ikisinde nörogelişimsel bozukluk olduğu bildirilmiştir ⁽²⁰⁾. Literatürdeki farklı oranların, çalışmanın gerçekleştirildiği ülke ve yoğun bakımların altyapı ve gelişmişlik düzeyi ile ilgili olduğu düşüncesindeyiz.

Preterm bebeklerde sağkalım ve prognoz üzerine etkili en önemli faktörlerden biri de solunum sorunlarıdır. Mekanik ventilasyon gereksinimi olan ağır respiratuvar distres sendromlu bebeklerde uzun dönemdeki izlemlerde nörogelişimsel prognozu etkileyen faktörlerin başında, bu olgularda görülen ağır İVK ve PVL gelmektedir ⁽²¹⁾. Bunun yanı sıra bu hastalarda İVK ve PVL olmaksızın da serebral felç görülebildiği bildirilmektedir ⁽²²⁾. Truffert ve ark. ⁽²¹⁾ mekanik ventilasyon uygulanan 24-29. gebelik haftasındaki 192 bebeği 2 yaşında değerlendirdikleri çalışmalarında, olguların % 8,3'ünde ağır İVK, % 9,3'ünde kistik PVL ve % 10,4'ünde spastik serebral felç olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda yer alan olgularda ağır RDS sıklığı %32,8 olarak bulunmuştur. Hastaların %37,7'sinde surfaktan tedavisi, %39,3'ünde mekanik ventilasyon gereksinimi olmuştur. Araştırmada yer alan olgularımızda düzeltilmiş yaş 24. ayda nörogelişimsel bozukluk tespit edilenlerde normal olan olgulara göre ağır RDS, surfaktan gereksinimi ve mekanik ventilasyon gereksinimi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla idi.

Bronkopulmoner displazi nörogelişimsel prognozu olumsuz etkileyen klinik durumlardan biridir. Bronkopulmoner displazi sıklığı ve şiddeti gebelik yaşı ile ters orantılıdır. Literatürde gebelik yaşı 23 haftalık bebeklerde %53-86, 24 haftalık bebeklerde

%34-77 ve 25 haftalık bebeklerde %33-70 oranında görüldüğü bildirilmiştir ^(23,24). Çalışmamızda yer alan olgularda BPD sıklığı % 13,1 (8 olgu) idi. Anormal nörogelişim gösteren olgularda da BPD sıklığının istatistiksel olarak anlamlı oranda fazla olduğu saptanmıştır (p=0,002, Tablo 2). Bronkopulmoner displazinin beslenmeyi olumsuz etkilemesi, sık akciğer enfeksiyonu geçirilmesine neden olması ve hastaneye yatış sıklığının artmış olması nedeni ile büyüme ve gelişmeyi olumsuz etkilediği düşünülmektedir ⁽²⁵⁾.

Prematüre retinopatisi de gebelik yaşı düşük preterm bebeklerde yüksek oranlarda görülen önemli bir sorundur. Düşük gebelik yaşının yanısıra BPD için risk faktörleri olan mekanik ventilasyon gün sayısı, surfaktan alma gereksinimi, PDA, sepsis de ROP sebeplerindendir ⁽²⁶⁾. Ağır ROP retinal dekolmana yol açarak körlüğe neden olur. Gebelik yaşı 23 haftalık bebeklerde %18-55, 24 haftalık bebeklerde %20-37, 25 haftalık bebeklerde % 9-27 oranında ağır ROP görülmektedir ^(27,28). Çalışmamızda yer alan olgularda ağır ROP % 8,2 oranında bulunmuştur. Olguların hiçbirinde körlük bulunmamaktadır. Nörogelişimsel bozukluğu olan bebeklerde ROP sıklığı farklı bulunmamıştır. Bu durumun çalışmamızda yer alan olgularda görme kaybı olan hasta bulunmaması ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde yapılan çalışmalarda, infeksiyonların PVL, intraventiküler kanama ve serebral palsiye neden olduğu, bebeklerde nörogelişimsel prognozu olumsuz etkilediği gösterilmiştir ⁽²⁹⁾. Kermorvant-Duchemin ve ark. ⁽³⁰⁾ yenidoğan döneminde septik şok nedeni ile tedavi edilen bebeklerin 18. ayda %19'unda ağır nörolojik sekelli olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda yer alan olguların %60'ında neonatal sepsis bulunmakta idi. Ayrıca sepsis geçiren olgularda literatürle uyumlu olarak 2. yaşta nörogelişimsel bozukluk sıklığı istatistiksel olarak anlamlı oranda fazla idi.

Sonuç olarak, ÇDDA bebeklerde günümüzde sağkalımın önemli ölçüde artmasına karşılık bu olguların uzun dönemde izlemlerinde büyüme ve nörogelişimsel gerilik sıklığının yüksek olduğu, yenidoğan

yoğun bakım ünitesinden taburcu edilen bebeklerin büyüme ve gelişmelerinin daha yakından izlenmesinin hastaların prognozuna önemli yararları olacağı kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet*. 2008;371(9608):261-9.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60136-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60136-1)
2. Carlo WA. The high-risk infant. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme III JW, Schor NF, Behrman RE, eds. *Nelson text book of pediatrics*. 19th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders Company; 2011. p.552-64.
<http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4377-0755-7.00091-9>
3. Blackman JA. Screening infants, toddlers, and preschoolers. In: Levine MD, Crocker AC, Carey WB, Gross RT eds. *Developmental Behavioral Pediatrics*. Philadelphia: W. B. Saunders Publishing Co; 1992. p.617-23.
4. Vohr BR. How should we report early childhood outcomes of very low birth weight infants? *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;12(5):355-62.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2007.05.003>
PMid:17684001
5. Pharoah PO, Stevenson CJ, Cooke RW, Stevenson RC. Prevalence of behaviour disorders in low birthweight infants. *Arch Dis Child* 1994;70(4):271-4.
<http://dx.doi.org/10.1136/adc.70.4.271>
PMid:8185358 PMCID:1029776
6. Dusick AM, Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Lemons JA. Growth failure in the preterm infant: can we catch up? *Semin Perinatol* 2003;27(4):302-10.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0146-0005\(03\)00044-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0146-0005(03)00044-2)
7. Lorenz JM. Survival and long-term neurodevelopmental outcome of the extremely preterm infant. A systematic review. *Saudi Med J* 2011;32(9):885-94.
PMid:21894349
8. Escobar GJ, Littenberg B, Petitti DB. Outcome among surviving very low birthweight infants: a meta-analysis. *Arch Dis Child* 1991;66(2):204-11.
<http://dx.doi.org/10.1136/adc.66.2.204>
PMid:1825773 PMCID:1792838
9. Black MM, Matula K. *Essentials of Bayley Scales of Infant Development II Assessment*. New York: John Wiley & Sons; 1999.
10. Saldır M, Sarici SU, Bakar EE, Özcan O. Neurodevelopmental status of preterm newborns at infancy, born at a tertiary care center in Turkey. *Am J Perinatol* 2010;27(2):121-8.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1224863>
PMid:19504426
11. Gücüyener K, Ergenekon E, Soysal AS, Aktaş A, Derinöz O, Koç E, et al. Use of the bayley infant neurodevelopmental screener with premature infants. *Brain Dev* 2006;28(2):104-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2005.05.006>
PMid:16181756
12. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wraage LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006;117(4):1253-61.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2005-1368>
PMid:16585322
13. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2001;107(1):E1.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.107.1.e1>
PMid:11134465
14. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, Mele L, Verter J, Steichen JJ, et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994. *Pediatrics* 2000;105(6):1216-26.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.105.6.1216>
PMid:10835060
15. Korkmaz A, Canpolat FE, Armangil D, Anlar B, Yiğit Ş, Yurdakök M ve ark. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi 2003-2006 dönemi çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin uzun süreli izlem sonuçları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2009;52:101-12.
16. Wittenberg JV. Psychiatric considerations in premature birth. *Can J Psychiatry* 1990;35(9):734-740.
PMid:1704293
17. Adams-Chapman I, Hansen NI, Stoll BJ, Higgins R; NICHD Research Network. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants with posthemorrhagic hydrocephalus requiring shunt insertion. *Pediatrics* 2008;121(5):e1167-677.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2007-0423>
PMid:18390958 PMCID:2803352
18. Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *N Engl J Med* 2000;343(6):378-84.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200008103430601>
PMid:10933736
19. Constantinou JC, Adamson-Macedo EN, Mirmiran M, Ariagno RL, Fleisher BE. Neurobehavioral assessment predicts differential outcome between VLBW and ELBW preterm infants. *J Perinatol* 2005;25(12):788-93.
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.jp.7211403>
PMid:16292337
20. Mello RR, Silva KS, Rodrigues MC, Chalfun G, Ferreira RC, Delamônica JV. Predictive factors for neuromotor abnormalities at the corrected age of 12 months in very low birth weight premature infants. *Arq Neuropsiquiatr* 2009;67(2A):235-41.
<http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2009000200012>
PMid:19547815
21. Truffert P, Paris-Llado J, Escande B, Magny JF, Cambonie G, Saliba E et al. Neuromotor outcome at 2 years of very preterm infants who were treated with high-frequency oscillatory ventilation or conventional ventilation for neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2007;119(4):e860-5.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2006-2082>
PMid:17339385
22. Laptook AR, O'Shea TM, Shankaran S, Bhaskar B; NICHD Neonatal Network. Adverse neurodevelopmental outcomes among extremely low birth weight infants with a normal head ultrasound: prevalence and antecedents. *Pediatrics*

- 2005;115(3):673-80.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2004-0667>
PMid:15741371
23. Majnemer A, Riley P, Shevell M, Birnbaum R, Greenstone H, Coates AL. Severe bronchopulmonary dysplasia increases risk for later neurological and motor sequelae in preterm survivors. *Dev Med Child Neurol* 2000;42(1):53-60. PMid:10665976
24. Aldemir EY, Kavuncuoğlu S, Ozbek S, Altuncu E, Cizmeci MN. Bronkopulmoner displazi gelişen çok düşük doğum ağırlıklı erken doğmuş bebeklerin değerlendirilmesi. *Türk Arch Ped* 2010;45(1):25-30.
25. Karademir F. Prematürelerde bronkopulmoner displazi işitme ve oftalmolojik açıdan izlem. *Türk Arch Ped* 2010; 45: 80th Year: 23-24.
26. Wheatley CM, Dickinson JL, Mackey DA, Craig JE, Sale MM. Br J Ophthalmol. Retinopathy of prematurity: recent advances in our understanding. 2002;86(6):696-700.
27. Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, Metz HS, Flynn JT, Tung B et al. Prognostic factors in the natural course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology* 1993; 100(2):230-7. PMid:8437832
28. Kavuncuoğlu S, Karaçorlu M, Arıdaşır Ö, Arası C, Yılmaz Ç, Arslan G ve ark. Riskli prematürelerde retinopati taraması ve sonuçları. *Türk Pediatri Arşivi* 2002;37(1):10-14.
29. Murphy DJ, Sellers S, MacKenzie IZ, Yudkin PL, Johnson AM. Case-control study of antenatal and intrapartum risk factors for cerebral palsy in very preterm singleton babies. *Lancet* 1995;346(8988):1449-54. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)92471-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(95)92471-X)
30. Kermorvant-Duchemin E, Laborie S, Rabilloud M, Lapillonne A, Claris O. Outcome and prognostic factors in neonates with septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2008;9(2):186-91. <http://dx.doi.org/10.1097/PCC.0b013e31816689a8> PMid:18477932

Faktör VII eksikliği olan hastalarda kanama semptomlarının ve Faktör VII aktivitesi ile ilişkisinin değerlendirilmesi

Evaluation of bleeding symptoms of the patients with factor VII deficiency and its association with factor VII activity

Yeşim OYMAK, Ayşen TÜREDİ YILDIRIM, Yöntem YAMAN, Gülcihan ÖZEK, Özgür CARTI, Burçak TATLI GÜNEŞ, Esin ALBUDAK, Muhittin DAĞ

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Pediatrik Hematoloji Kliniği, İzmir

ÖZET

Amaç: Faktör VII (FVII) eksikliği otozomal resesif kahtılmakta olup, ülkemiz gibi akraba evliliğinin sık olduğu yerlerde önemi artmaktadır. Klinik heterojenite bu koagülasyon bozukluğunun belirleyici özelliği olmaktadır. Bu çalışmada merkezimizde takip edilen FVII eksikliği olan hastaların klinik özellikleri ile faktör düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi'nde 1997'den beri takip edilen 14 hastanın dosya bilgilerine ulaşıldı. Demografik özellikleri, tam yaşları, başvuru bulguları, protrombin zamanı (PZ) ve FVII düzeyleri kaydedildi. Tam yaşı, FVII düzeyi ve PZ arasındaki ilişki nonparametrik pearson korelasyon testi ile değerlendirildi.

Bulgular: Tam yaşları ortalama değeri $8,29 \pm 4,86$ yıl idi. Ortalama PZ değeri ve FVII düzeyi sırasıyla $24 (13,2-82,0)$ sn ve $\%22,3 (2,32-45,0)$ bulundu. Altı hasta intrakraniyal kanama ($\%14,2$), travma sonrası dalakta hematoma ($\%7,1$), menoreji ($\%7,1$), ekimoz ($\%7,1$) burun kanaması ($\%7,1$) gibi farklı bulgular ile başvurdu. Sekiz hasta ise ameliyat öncesi PZ uzunluğu nedeniyle başvurdu. Hastaların azalan FVII düzeylerine karşılık PZ değerlerinin uzaması anlamlıyken ($r=0,62$, $p=0,02$), FVII düzeyi ile tam yaşı arasında ilişki bulunmamıştır ($r=0,27$, $p=0,34$). Hastaların PZ değerleri arttıkça tam yaşının küçülmesi anlamlı bulunmuştur ($r=-0,59$, $p=0,03$).

Sonuç: FVII eksikliğinde geniş ve faktör düzeyi ile ilişkisi olmayan klinik heterojenite bizim çalışmamızda da görülmektedir. Tam yaşı ile PZ arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur. Ancak, FVII düzeyinin tam yaşı ile ilişkili değildir. Faktör düzeyinden bağımsız klinik bulguların olması ve birçok olgunun da asemptomatik seyretmesi ile açıklanabilir.

Anahtar kelimeler: Faktör VII eksikliği, intrakraniyal kanma, profilaksi, klinik heterojenlik

ABSTRACT

Objective: Factor VII (FVII) deficiency has autosomal recessive inheritance and become increasingly important in areas where consanguineous marriages are common as is in our country. Clinical heterogeneity is the hallmark of this hemorrhagic disorder. In this study we aimed to assess the relationship between the clinical characteristics and levels of FVII of the patients with FVII deficiencies followed-up in our center.

Materials and Methods: Medical files of 14 patients who were followed in Dr. Behçet Uz Children's Hospital since 1997 were retrieved. Demographic characteristics, age, initial findings, prothrombin time (PT) and FVII levels were obtained from patients' files. Age at diagnosis, the relationship between FVII levels and PT was evaluated with a nonparametric Pearson correlation test.

Results: Mean age at the time of diagnosis was $8,29 \pm 4,86$ years. The mean values of PZ and FVII were found as $24 (13,2-82,0)$ sec and $22,3\% (2,32-45,0)$ respectively. Six patients were presented with different symptoms as intracranial hemorrhage ($14,2\%$), post-traumatic splenic hematoma ($7,1\%$), menorrhagia ($7,1\%$), ecchymosis ($7,1\%$) and epistaxis ($7,1\%$). Eight patients admitted to the pre-operative prolonged PT. The patients' prolonged PT values were associated with decreased FVII levels ($r=0,62$, $p=0,02$). However no relationship was found between FVII levels and age at diagnosis ($r=0,27$, $p=0,34$). PT values were correlated with age of the patients at diagnosis ($r=-0,59$, $p=0,03$).

Conclusions: Clinical heterogeneity and its independence to the levels of FVII were also observed in our study. A significant correlation was found between PT and age at diagnosis. However, the level of FVII is not associated with age at diagnosis. This finding can be explained by independence of clinic findings from FVII level and some patients' asymptomatic clinical course.

Key words: FVII deficiency, intracranial hemorrhage, prophylaxis, clinical heterogeneity

Alındığı tarih: 24.07.2012

Kabul tarihi: 24.07.2012

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Yeşim Oymak, Kazım Dirik Mah. 234 Sok. Efes Apt. No:14 D:14, 35040-İzmir
e-mail: yesimoymak@hotmail.com

GİRİŞ

Faktör (F) VII (prokonvertin, stabil faktör, serum protrombin dönüşümünü sağlayan hızlandırıcı) doku faktörü (DF) ile birleşerek etki gösterir. Normal şartlarda plazmada çok düşük konsantrasyonda bulunan FVII'nin (Zimojen FVII) ancak % 1-2'si aktiftir (FVIIa). Aktif formunun doku faktörüne afinitesi zimojen formdan çok daha yüksektir. DF ile FVII kompleksi aktive FVII (FVIIa) oluşumunu sağlar ⁽¹⁾. FVIIa ise FXa ile FIXa ve sonuç olarak fibrin oluşumunu sağlar .

FVII eksikliği ilk olarak 1951'de Alexander ve ark. tarafından bildirilmiştir daha sonra seri çalışmaları ilk olarak 1980'li yıllarda yapılmıştır ^(2,3). Laboratuvar tanısı izole olarak protrombin zamanı (PZ) uzamasıyla konulmaktadır. Toplumda 1/500 000 sıklıkla ender görülen kalıtsal kanama bozuklukları arasında en sık görülendir ⁽⁴⁾. FVII geni 13. kromozomun uzun kolunda bulunmakta olup, 130'dan fazla mutasyon bildirilmiştir. Mutasyonların %70-80'ini missense mutasyonlar oluşturmaktadır ^(5,6). Homozigot ya da çift heterozigotluk olgularında bile FVII'nin tamamen yokluğu söz konusu değildir. Tamamen yokluğu durumu yaşamla bağdaşmadığı hayvan çalışmalarında gösterilmiştir ^(4,5). Aynı mutasyona sahip bireylerde bile aynı ağırlıkta kliniğe sahip olmayabilirler ⁽⁷⁾. Bu durum hastalık fenotipinin oldukça heterojen olmasına ve hangi yaşta ortaya çıkacağının öngörülememesine neden olmaktadır. Aynı mutasyonun farklı klinik verme nedeni koagülasyon işlemini kontrol eden genetik mekanizmaların farklılığı ve çevresel faktörlerle açıklanmaktadır ^(8,9).

Bu çalışmada, ender görülmesi ve heterojen klinik seyri nedeniyle merkezimizde tanı alan ve takip edilmekte olan FVII eksikliği tanı hastaların klinik özellikleri ve faktör düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde 1997 yılından beri F VII eksikliği tanısı

ile takip edilen 14 hasta çalışmaya alındı. Çalışma, çocuk hematoloji poliklinik dosyalarından bilgilerine ulaşılarak retrospektif olarak yapıldı. Hastaların demografik özellikleri, başvuru yakınmaları, faktör düzeyleri ile tanı yaşları arasındaki ilişki değerlendirildi.

Merkezimizde FVII düzeyini çalışmak üzere hastalardan aç karnına tercihen antekübital bölgeden, 9 birim kan, 1 birim %3,8'lik Na-Sitrat oranında kan alınmaktadır. İki bin g'de 10 dk. santrifüje edilerek trombositten fakir plazma elde edilir. Faktör VII koagülan aktivitesine, tek basamaklı (one-stage) FVII'den yoksun plazma ile bakılmaktadır. Kullanılan kit, STA-Deficient VII (Immundepleted Plasma, Diagnostica Stago, USA) olup, %70-130 arası değerler normal olarak kabul edilmektedir. Faktör VII aktivitesini ölçmek üzere "STAGO STA Compact" koagülometre cihazı kullanılmaktadır.

PZ ölçümü de aynı cihazla Neoplastine Cl Plus (Diagnostica Stago, USA) ticari kiti kullanılarak yapılmıştır.

İstatistik Yöntem

Hastaların faktör düzeyleri ile PZ değerleri ve tanı yaşı arasındaki ilişki nonparametrik pearson korelasyon testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Merkezimizde takip edilen yaşları 3,58-20,08 arasında değişen (ortalama± Std. Deviasyon 12,85±4,96) sekizi erkek altısı kız olmak üzere toplam 14 FVII eksikliği tanıli hasta çalışmaya alındı. Hastaların ortalama tanı yaşları, şimdiki yaşları, izlem süreleri, faktör düzeyleri ve PZ değerleri Tablo 1'de, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 1. Hastaların ortalama tanı yaşları, şimdiki yaşları izlem süreleri, faktör düzeyleri ve PZ değerleri.

	Ortalama (minimum-maksimum)
Tanı yaşı (yıl)	8,29 (0,08-15,75)
Şimdiki yaş (yıl)	12,85 (3,58-20,08)
İzlem süresi (yıl)	3,98 (80,58-15,08)
Ortalama faktör VII düzeyi (%)	22,3 (2,32-45,00)
PZ değeri (sn)	24 (13,2- 82,0)

PZ: Protrombin zamanı

Tablo 2. Hastaların klinik bulguları, FVII düzeyleri ve PZ değerleri, mortalite durumu.

Hastalar	Cinsiyet	Tanı Yaşı	FVIIa (%)	PZ (sn)	Başvuru semptomu	Mortalite
AB	E	0,08	2.32	82.00	İKK	Yaşıyor
BS	K	5,0	44.00	23.20	İnsidental	Yaşıyor
DÇ	K	11,58	39.30	17.00	İnsidental	Yaşıyor
ES	K	9,58	7.00	21.80	İnsidental	Yaşıyor
ECE	E	15,75	24.00	17.60	İnsidental	Yaşıyor
ET	E	7,08	26.80	16.40	İnsidental	Yaşıyor
EşS	E	13,00	19.00	15.90	İnsidental	Yaşıyor
HaY	E	8,42	3.00	28.20	Burun kanaması	Yaşıyor
HY	K	12,3	16.00	20.90	Menoraji	Yaşıyor
OG	E	5,33	20.00	16.50	İnsidental	Yaşıyor
OE	E	8,25	45.20	16.10	İnsidental	Yaşıyor
SA	K	4,17	31.80	17.00	Yaygın ekimoz	Yaşıyor
ŞÇ	K	0,17	3.00	40.90	İKK	Eksitus
VS	E	14,67	31.00	16.80	Dalakta hematoma	Yaşıyor

İKK: İntrakraniyal kanama PZ: Protrombin zamanı FVII: Faktör VII

Hastaların azalan FVII düzeylerine karşılık PZ değerlerinin uzaması anlamlıyken ($r=-0,62$ $p=0,02$), FVII düzeyi ile tanı yaşı arasında ilişki bulunmamıştır ($r=0,27$ $p=0,34$). Hastaların PZ değerleri arttıkça tanı yaşının küçülmesi anlamlı bulunmuştur ($r=-0,59$ $p=0,03$).

Bir hastada %29 FX düzeyi ile kombine eksiklik tespit edilmiştir. Major kanama olarak travma sonrası dalakta hematoma nedeniyle akut karın tablosu ile başvuran hastanın FVII düzeyi %31 olarak ölçülmüştür. Down sendromu olan bir hastanın hafif düzeyde eksikliği olup, major kanama gözlenmemiştir. Faktör düzeyi %3 olan bir hasta da burun kanaması ile başvurmuştur.

TARTIŞMA

Ender görülen faktör eksikliklerinden FVII eksikliğinin görülme olasılığı OR kalıtılması nedeniyle akraba evliliğinin sık görüldüğü ülkemizde önem kazanmaktadır. Yapılan çalışmalarda klinik bulgular ile faktör düzeyi arasındaki uyumsuzluk ön planda olup klinik heterojenite bu hastalığın belirleyici özelliğini oluşturmaktadır⁽⁷⁾. FVII eksikliği ciddi etkilenmiş olgularda spontan kanama epizotları ile hafif olgularda ise travma ya da cerrahi sırasında kanama

gözlenir. Ağır eksiklik olarak tanımlanan faktör düzeyinin $<1\%$ olması durumunda santral sinir sistemi kanamaları görülme sıklığı %4-17'dir^(10,11,12). Santral sinir sistemi kanamaları esas olarak bebeklik döneminde görülmektedir⁽⁷⁾. Çalışmamızda da intrakraniyal kanama geçiren 2 (%14,2) hasta olup, daha önceki verilerle uyumludur. İntrakraniyal kanama geçiren hastalarımızdan biri 20 günlükken tekrarlayan göbük kanaması ve kanlı kusma semptomları ile araştırıldığında izole PZ uzunluğu ile birlikte FVII düzeyi %3 bulunmuştur. Hasta iki aylık olduğu dönemde intrakraniyal kanama sırasında uygulanan FVII tedavisi ve cerrahi müdahaleye rağmen, intrakraniyal kanama ile kaybedilmiştir. Henüz 28 günlükken hemoglobin düzeyi 4.2 g/dl gelen hastada kanama odağına yönelik yapılan tetkiklerinden kraniyal ultrasonografide intrakraniyal kanama saptanmıştır. İzole olarak PZ uzunluğu (82 sn) ile birlikte FVII aktivitesi %2,3 bulunmuştur. Hastaya akut kanama olan dönemde müdahale edildikten sonra haftada bir kez 30 mikrogram/kg/doz FVII profilaksisi başlandı. Faktör VII sağlamadığı dönemde ikinci kez intrakraniyal kanama geçiren hastada profilaksiye devam edildiğinde intrakraniyal kanama gözlenmedi. FVII eksikliği olan hastalarda FVII'nin dolaşımda çok kısa süre kalabilmesi nedeniyle sekonder profilaksi tartışmalı

bir konudur. Ancak, yapılan çalışmalarda FVIIa dolaşımından hızla kaybolurken, ekstrasvasküler alanda perisitlere bağlandığı gösterilmiştir ⁽¹³⁾. Doz için en uygun rejimi oluşturmak üzere çalışmalara gereksinim vardır. Ancak, akut kanamalarda hemostatik seviyenin 15-30 mikrogram/kg/doz'larla sağlanabiliyor olması ve PZ-INR değerini normale getiren dozun 20 mikrogram/kg ⁽¹⁴⁾ olmasından yola çıkılarak haftada bir kez 30 mikrogram/kg/doz kullanılması hastamızın tekrar intrakraniyal kanama geçirmesine engel olmuştur.

Ayrıca ağır eksiklik durumunda yumuşak doku ve eklem içine kanama gibi hemofiliye benzer bulgular görülebilir ^(15,16). Çalışmamızda FVII düzeyi %1'in altında olan olgu bulunmamakla birlikte, spontan intrakraniyal kanama ile giden iki olguda ya da diğerlerinde eklem içine kanama gözlenmemiştir. Faktör düzeyi %5 ve üzerinde olan kişilerde menoraji, epistaksis ve ekimoz gibi daha hafif kanamalar görülür. Burun kanaması yakınması ile başvuran hastamızın FVII düzeyi %3 idi. Benzer şekilde yineleyen burun kanaması olan bir olgu sunumunda da FVII düzeyi %3 bulunmuş olup tanı öncesi kanama olmadan ameliyat olabilmıştır ⁽¹⁷⁾. Faktör düzeyi % 10-15 arasında daha çok hafif kanamalar gözlenirse de spontan ve ciddi kanamalar da olabilmektedir ⁽³⁾. Menoraji bir çalışmada %63 olguda görülürken ⁽¹⁹⁾, bu oran çalışmamızda %7'de kalmıştır. Erişkin yaş grubunun da katılacağı bir çalışmada bu oranın daha artması beklenmektedir.

İki yüz on dört hastanın değerlendirildiği bir çalışmada kanama kliniği nedeniyle tanı alanlarda median yaşı 7,7 iken, yalnızca PZ uzunluğu nedeniyle tanı alanların median yaşı 11,8 bulunmuştur ⁽¹⁹⁾. Hasta sayımız az olmasına karşın semptomatik olduğu için kanama diyatezi için tetkik edilerek tanı alan 6 hastanın median yaşı 6,6 iken PZ değeri uzun olduğu için tanı alan 8 hastanın median yaşı 8,9 bulunmuştur. Bu çalışmada kanama bulgusu ile gelen hastaların median yaşı 214 hastanın alındığı çalışmadakiyle ⁽¹⁹⁾ benzerdir. Aynı çalışmada ilk altı ayda tanı alan hasta oranı %51,4 ⁽¹⁹⁾ bulunurken bizim çalışmamızda bu

oran %7'de kalmıştır. Bu farkın hasta sayısındaki farklılıktan kaynaklandığı düşünülebilir.

Ailesel çoklu faktör eksikliği vakaları izole FVII eksikliğine göre daha az sıklıkta görülmekte olup FVII ile birlikte FX gibi ortak yola ait faktörlerin eksik olması nedeniyle aPTT uzunluğu da eşlik etmektedir. FX eksikliği ile birlikteliğin bu genin de 13. kromozomda FVII geni ile yakın yerleşimli olması nedeniyle geniş bir delesyondan kaynaklanmasıyla açıklanmaktadır ⁽²⁰⁾. Bizim çalışmamızda da bir hasta da FVII ve FX kombine eksikliği tanısını aPTT ve PT uzunluğu nedeniyle almıştır.

Hastaların azalan FVII düzeylerine karşılık PZ değerlerinin uzaması anlamlıyken ($r=-0,62$ $p=0,02$), ve FVII düzeyi ile tanı yaşı arasında ilişki bulunmamıştır ($r= 0,27$ $p=0,34$). Hastaların PZ değerleri arttıkça tanı yaşının küçülmesi anlamlı bulunmuştur ($r=-0,59$ $p=0,03$). Bu sonuçlar FVII düzeyindeki düşüklüğün klinik verdiği durumların aynı zamanda PT değerini de uzatması ile açıklanabilir. Çalışmamız da şimdiye kadar FVII eksikliğinde görülen faktör düzeyi ile ilişkisi olmayan geniş klinik yelpaze ⁽⁷⁾ ile uyumludur.

Ender görülen bu kogülasyon defektinde hastaların önemli bir kısmı klinik bulgu vermeyip rastlantısal olarak tanı almıştır. Kanama diyatezi öyküsü ile gelen her yaş grubunda hangi klinik bulgu ön planda olursa olsun özellikle izole PT uzunluğu olması FVII eksikliğini düşündürmelidir. Ayrıca erken bebeklik dönemindeki intrakraniyal kanamalara da neden olabileceği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Morissey JH, Mutch N. Tissue factor structure and function. In: Colman RW, Marder VJ, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ. Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice, 5th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006;91.
2. Alexander B, Goldstein R, Landwehr G, Cook CD J. Congenital SPCA deficiency: a hitherto unrecognized coagulation defect with hemorrhage rectified by serum and serum fractions. *Clin Invest* 1951;30:596-608. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI102477> PMID:14841260 PMCID:436294
3. Triplett DA, Brandt JT, Batard MA, Dixon JL, Fair DS. Hereditary factor VII deficiency: heterogeneity defined by

- combined functional and immunochemical analysis. *Blood* 1985;66:1284-7.
PMid:4063521
4. Rosen ED, Xu H, Liang Z, Martin JA, Suckow M, Castellino FJ. Generation of genetically-altered mice producing very low levels of coagulation factor VII. *Thromb Haemost* 2005; 94:493-7.
PMid:16268461
 5. Castoldi E, Govers-Riemslog JW, Pinotti M, Bindini D, Tans G, Berrettini M et al. Coinheritance of factor V (FV) Leiden enhances thrombin formation and is associated with a mild bleeding phenotype in patients homozygous for the FVII 9726+5G>A (FVII Lazio) mutation. *Blood* 2003;102:4014-20.
<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2003-04-1199>
PMid:12881304
 6. McVey JH, Boswell E, Mumford AD, Kembell-Cook G, Tuddenham EG. Factor VII deficiency and the FVII mutation database. *Hum Mutat* 2001;17:3-17.
[http://dx.doi.org/10.1002/1098-1004\(2001\)17:1<3::AID-HUMU2>3.0.CO;2-V](http://dx.doi.org/10.1002/1098-1004(2001)17:1<3::AID-HUMU2>3.0.CO;2-V)
 7. Mariani G, Herrmann FH, Dolce A, Batorova A, Etro D, Peyvandi F, et al. International Factor VII Deficiency Study Group. Clinical phenotypes and factor VII genotype in congenital factor VII deficiency. *Thromb Haemost* 2005;93:481-7.
PMid:15735798
 8. Kario K, Narita N, Matsuo T, Kayaba K, Tsutsumi A, Matsuo M, et al. Genetic determinants of plasma factor VII activity in the Japanese. *Thromb Haemost* 1995;73:617-22.
PMid:7495068
 9. Cutler JA, Patel R, Mitchell MJ, Savidge GF. The significance of published polymorphisms in 14 cases of mild factor VII deficiency. *Blood Coagul Fibrinol* 2005;16:91.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.mbc.0000161561.51517.31>
 10. Acharya SS, Coughlin A, DiMichele DM. Rare Bleeding Disorder Registry: Deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias. *J Thromb Haemost* 2004;2:248.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2003.t01-1-00553.x>
PMid:14995986
 11. Peyvandi F, Mannucci PM, Asti D, et al. Clinical manifestations in 28 Italian and Iranian patients with severe factor VII deficiency. *Haemophilia* 1997;3:242.
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2516.1997.00137.x>
 12. Ragni MV, Lewis JH, Spero JA, et al. Factor VII deficiency. *Am J Hematol* 1981;10:79.
<http://dx.doi.org/10.1002/ajh.2830100112>
PMid:7258184
 13. Hoffman M, Colina CM, McDonald AG, Arepally GM, Pedersen L, Monroe DM. Tissue factor around dermal vessels has bound factor VII in the absence of injury. *J Thromb Haemost*. 2007;5:1403-8.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02576.x>
PMid:17425666
 14. Mariani G, Testa MG, Di Paolantonio T, Molskov Bech R, Hedner U. Use of recombinant, activated factor VII in the treatment of congenital factor VII deficiencies. *Vox Sang*. 1999;77:131-6.
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1423-0410.1999.7730131.x>
PMid:10545848
 15. Marder VJ, Shulman NR. Clinical aspects of congenital factor VII deficiency. *Am J Med* 1964;37:182.
[http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(64\)90004-X](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(64)90004-X)
 16. Mariani G, Mazzucconi MG. Factor VII congenital deficiency. Clinical picture and classification of the variants. *Haemostasis* 1983;13:169.
PMid:6350122
 17. Gökteş U, Katı İ, Tekin M, Çeğin MB, Korkut M. Faktör VII Eksikliği ve Anestezi. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2008;36: 258-60.
 18. Kadir RA, Economides DL, Sabin CA, Owens D, Lee CA. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *Lancet* 1998;31(9101):485-9.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)08248-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(97)08248-2)
 19. Lee AC, Berntorp EE, Hoots WK. Textbook of Hemophilia 2th edn. Wiley-Blackwell 2010; 344-345
 20. Girolami A, Ruzzon E, Tezza F, Allemand E, Vettore S. Congenital combined defects of factor VI: a critical review. *Ata Haematol* 2007; 117:51-6.
<http://dx.doi.org/10.1159/000096789>
PMid:17095860

Makrosefali ayırıcı tanısında Canavan hastalığı: Olgu sunumu

Canavan disease in the differential diagnosis of macrocephaly: Case report

Erhan BAYRAM¹, Yasemin TOPCU¹, Pakize KARAKAYA¹, Uluç YIŞ¹, Handan ÇAKMAKÇI²,
Semra HIZ KURUL¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, İzmir

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Canavan hastalığı, genetik mutasyonlar sonucunda aspartoasilaz enziminin yetersiz fonksiyon göstermesine bağlı olarak gelişen otozomal resesif bir hastalıktır. En sık olarak Askenazi yahudilerinde görülmektedir. Makrosefali, hipotoni, gelişme geriliği, nöbetler, optik atrofi ve distoni gibi klinik bulgular eşlik edebilmektedir. Psikomotor gelişme geriliği, hipotoni ve makrosefalisi olan, yapılan tetkikleri sonucunda Canavan hastalığı tanısı alan beş aylık erkek olgu, erken çocukluk çağında makrosefali ayırıcı tanısında nörodejeneratif hastalıkların da düşünülmesi gerektiğini vurgulamak için sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Canavan hastalığı, makrosefali, gelişme geriliği

ABSTRACT

Canavan disease, is an autosomal recessive disorder caused by decreased function of the enzyme aspartoacylase due to genetic mutations. The highest prevalence is among Ashkenazi jewish. The clinical symptoms include macrocephaly, hypotonia, developmental delay, seizures, optic atrophy and dystonia. A patient with psychomotor developmental delay, hypotonia and macrocephaly, who was diagnosed as Canavan disease after the investigations is presented to highlight the neurodegenerative diseases in the differential diagnosis of early childhood macrocephaly.

Key words: Canavan disease, macrocephaly, developmental delay

Alındığı tarih: 15.05.2012

Kabul tarihi: 22.06.2012

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Erhan Bayram, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, 35340-Narlıdere-İzmir

e-mail: dr.erhanbayram@yahoo.com

GİRİŞ

Canavan hastalığı, aspartoasilaz enzim eksikliği sonucu gelişen, progresif lökodistrofi ile karakterize, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır ⁽¹⁾. ASPA geninde, Canavan hastalığına neden olan elliden fazla tanımlanmış mutasyon bulunmaktadır ⁽²⁾. Aspartoasilaz enzimi, N-asetil-aspartik asitin, aspartik asit ve asetik asite hidrolizinden sorumlu olan ve en çok da beyindeki oligodentrositlerin sitozollerinde eksprese edilen bir enzimdir ⁽³⁾. Enzimin eksikliği

sonucunda santral sinir sisteminde artan N-asetil-aspartik asit, miyelin sentezini azaltmakta ve beyin prekürsör hücrelerinin ölümüne neden olmaktadır ⁽⁴⁾. Yahudi olmayan toplumlarda 1/200.000-400.000 sıklıkta görülmektedir. Olgular genellikle, 2-4. aylarda makrosefali, baş kontrolünün zayıf olması, nöbetler, hipo/hipertonsite, gelişme geriliği ve optik atrofi bulguları ile başvurumaktadırlar. Tanı alan hastalar, santral sinir sisteminin progresif, spongiyöz atrofisine ve gelişen infeksiyonlara bağlı olarak genellikle 5-10 yaşları arasında kaybedilmektedirler ⁽⁵⁾. Şu ana

kadar kanıtlanmış bir tedavisi bulunmamakla birlikte, amniyon sıvısında N-asetil-aspartik asit düzeyinin tayini ile prenatal tanı konulabilmektedir ⁽⁶⁾. Bu makalede, Canavan hastalığı tanısı alan bir olgu, ender görülmesi ve makrosefali ayırıcı tanısında Canavan hastalığının da göz önünde bulundurulması gerektiğini vurgulamak açısından sunulmuştur.

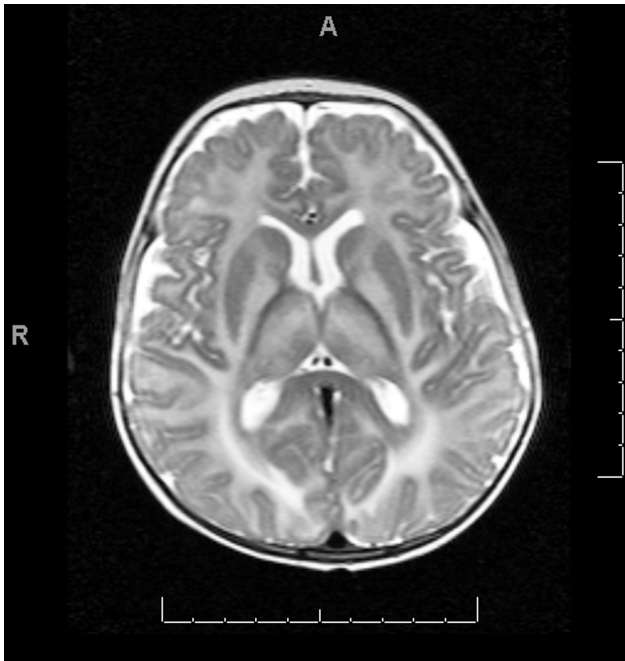
OLGU SUNUMU

Aralarında ikinci derece akrabalık bulunan anne-babadan, sorunsuz bir gebeliği takiben, sezaryen ile, miadında, 3800 g olarak doğan olgu başını tutamama ve gelişme geriliği yakınmaları ile hastanemize başvurdu. Olgunun fizik muayenesinde; kilosu 7,5 kg (0.52 SDS), boyu 63 cm (-0.49 SDS) ve baş çevresi 47 cm (3.32 SDS) olarak saptandı. Ön fontaneli 2x1.5 cm normal bombelikteydi. Başını tutamayan olgunun ışık ve obje takibi de yoktu. Derin tendon refleksleri canlı olarak alınan olgunun, alt ekstremitelerde daha belirgin olmak üzere dört yanlı spastisitesi mevcuttu. Yapılan tetkiklerinde; hemogram, kan şekeri, elektrolitleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, kan gazı, amonyak, laktik asit, pirüvik asit,

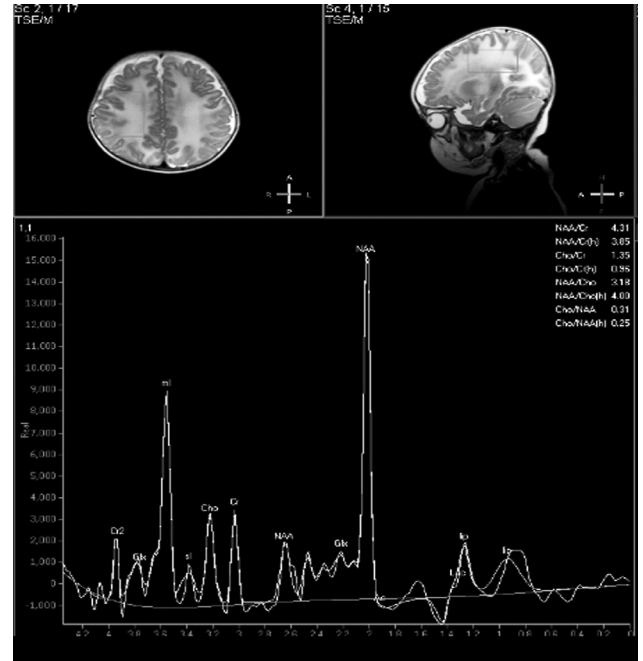
tandem mass, plazma ve idrar amino asit değerleri normal sınırlardaydı. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG); talamus, beyin sapı ve diffüz olarak bütün serebral beyaz cevherde T2 sinyali artmış olarak tespit edildi (Resim 1). MR-spektroskopisinde; N-asetil aspartik asit/ kreatin pikinde belirgin derecede artış saptandı (Resim 2). Tanıyı doğrulamak açısından gönderilen idrar organik asit analizinde, N-asetil aspartik asit atılımının masif olarak arttığı tespit edildi. Olgunun bir yıllık izleminde epileptik nöbetlerinin gözlenmesi ve çekilen elektroensefalografisinde zemin ritmi düşük amplitüdlü ve sağ hemisfer temporo-parietal bölgesinde belirgin epileptiform aktivite saptanması nedeniyle fenobarbital tedavisi başlandı. Beslenme güçlüğü bulunan ve yutma disfonksiyonu tespit edilen olguya perkütan gastroenterostomi aracılığıyla beslenme desteği sağlandı.

TARTIŞMA

Çocukluk çağında makrosefali saptanan olgular; edinisel (intrauterin infeksiyon, travma, hidrosefali), genetik (Sotos sendromu, iskelet displazileri,



Resim 1. T2 aksiyel kesitlerde serebral beyaz cevherde diffüz T2 sinyal artışı



Resim 2. MR-spektroskopide N-asetil aspartik asit piki.

Silver Russel sendromu) ya da metabolik (Canavan hastalığı, Glutarik asidüri, megalensefalik lökodistrofi, Alexander hastalığı) hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Nörodejeneratif hastalıklar içerisinde sayılabilecek; lizozomal hastalıklar, peroksizomal hastalıklar, mitokondriyel hastalıklar ya da aminoasit ve organik asit metabolizma defektlerinde santral sinir sistemi tutulumu bulguları görülebilmektedir ⁽⁷⁾. İntrauterin dönemi de içeren detaylı bir öykü, klinik ve laboratuvar bulgular, özellikle de radyolojik incelemelerde santral sinir sistemi bulgularının özelliği, dağılımı ve progresyonu tanıda önemli yer tutmaktadır. Canavan hastalığında diffüz beyaz cevher tutulumuna ilave olarak MR-spektroskopide artmış N-asetil aspartik asit pikinin saptanması, hastalığın progresyonu ile birlikte spongiyöz serebral atrofının varlığı ve psikomotor etkilenmenin erken ve hızlı ilerleyici özellikte olması önemlidir. Van Der Knaap hastalığında (megalensefalik lökodistrofi) ise yine diffüz beyaz cevher tutulumu, hastalık için tipik temporal bölgelerde subkortikal kistlerin varlığı ancak MR-spektroskopi bulgularının normal olması ve hastalığın yavaş seyri tanıda önemlidir. Makrosefali ve psikomotor gelişme geriliği ayırıcı tanısında önemli bir diğer hastalık da, Alexander hastalığıdır. Gri cevher, beyin sapı ve servikal-spinal kordların tutulduğu, hipointens T2 sinyallerin görüldüğü ve özellikle frontalden başlayan ciddi serebral atrofının varlığı hastalığın tanısına önemli katkılar sağlamaktadır ⁽⁸⁾. Glutarik asidüri hastalığında ise, idrar organik asit ya da tandem mass analizinde glutarik asit, 3-hidroksi glutarik asit, glutakonik asit ya da glutaril karnitin düzeylerinin artışının saptanmasına ilave olarak, yaygın beyaz cevher tutulumu, bazal gangliyonlarda sinyal değişiklikleri ve özellikle frontal ve temporal bölgelerde atrofının varlığı tanısaldır ^(9,10).

Canavan hastalığı, N-asetil aspartik asidin santral sinir sisteminde birikiminin neden olduğu ciddi, ilerleyici ve dejeneratif bir hastalıktır ⁽¹¹⁾. Erken başlangıçlı klinik bulgular ve tipik radyolojik bulgulara ilave olarak idrar organik asit analizinde N-asetil aspartik asit artışının gösterilmesi tanıya yardımcıdır.

Yahudi toplumu dışında saptanan olgularda, genetik mutasyonlar oldukça farklılık göstermektedir ^(12,13). Şu ana kadar tanımlanan genetik mutasyonlarda genotip-fenotip korelasyonu oldukça düşüktür ⁽¹⁾. Canavan hastalığı için etkinliği kanıtlanmış, destek tedavisi dışında bir tedavi modeli bulunmamaktadır. Hastamızın fizik muayenesinde makrosefali ve psikomotor gelişme geriliğinin bulunması, anne ve babasının 2. dereceden akraba olması, beyin MRG ve MR-spektroskopisinde tipik bulguların saptanmasına ilave olarak idrar organik asit analizinde N-asetil aspartik asidin belirgin olarak artmış atılımı Canavan hastalığı tanısını koydurmuştur.

Sonuç olarak, makrosefali, psikomotor gelişme geriliği ve akrabalık öyküsü bulunan olgularda, tipik MRG bulgularının varlığında MR-spektroskopi, kan ve idrarda yapılan metabolik tarama tetkikleri altta yatan hastalıkların tanısında oldukça yardımcıdır. Makrosefali ve akrabalık öyküsü bulunan olgularda nörometabolik hastalıklar kesinlikle düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Schober H, Luetsch J, Hoeliner I, Kalb S, Simma B. Canavan disease: a novel mutation. *Pediatr Neurol* 2011;45(4):256-8. PMID:21907889
2. Hershfield JR, Pattabiraman N, Madhavarao CN, Namboodiri MA. Mutational analysis of aspartoacylase: implications for Canavan disease. *Brain Res* 2007;1148:1-14. PMID:17391648 PMCID:1933483
3. Zhang H, Liu X, Gu X. Two novel missense mutations in the aspartoacylase gene in a Chinese patient with congenital Canavan disease. *Brain Dev* 2010;32(10):879-82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2010.01.001> PMID:20129749
4. Namboodiri AM, Peethambaran A, Mathew R, Sambhu PA, Hershfield J, Moffett JR. Canavan disease and the role of N-acetylaspartate in myelin synthesis. *Mol Cell Endocrinol* 2006;252(1-2):216-23. PMID:16647192
5. Kumar S, Mattan NS, de Vellis J. Canavan disease: a white matter disorder. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2006;12(2):157-65. <http://dx.doi.org/10.1002/mrdd.20108> PMID:16807907
6. Al-Dirbashi OY, Kurdi W, Imtiaz F, Ahmad AM, Al-Sayed M, Tulbah M, et al. Reliable prenatal diagnosis of Canavan disease by measuring N-acetylaspartate in amniotic fluid using liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Prenat Diagn* 2009;29(5):477-80.
7. Van der Knaap MS. Magnetic resonance in childhood white-

- matter disorders. *Dev Med Child Neurol* 2001;43(10):705-12.
<http://dx.doi.org/10.1017/S001216220100127X>
PMid:11665829
8. Labauge P. Magnetic resonance findings in leucodystrophies and MS. *Int MS J* 2009;16(2):47-56.
PMid:19671368
9. Kölker S, Christensen E, Leonard JV, Greenberg CR, Boneh A, Burlina AB, et al. Diagnosis and management of glutaric aciduria type I--revised recommendations. *J Inherit Metab Dis* 2011;34(3):677-94.
10. Neumaier-Probst E, Harting I, Seitz A, Ding C, Kolker S. Neuroradiological findings in glutaric aciduria type I (glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency). *J Inherit Metab Dis* 2004;27(6):869-76.
PMid:15505394
11. Janson CG, McPhee SW, Francis J, Shera D, Assadi M, Freese A, et al. Natural history of Canavan disease revealed by proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) and diffusion-weighted MRI. *Neuropediatrics* 2006;37(4):209-21.
12. Elpeleg ON, Anikster Y, Barash V, Branski D, Shaag A. The frequency of the C854 mutation in the aspartoacylase gene in Ashkenazi Jews in Israel. *Am J Hum Genet* 1994;55(2):287-8.
PMid:8037206 PMCID:1918378
13. Ertecin V, Selimoğlu A, Polat P, Altınkaynak S. Türkiye Klinikleri *J Pediatr* 2001;10:159-62.

Nadir bir çocukluk çağı skrotal kitle nedeni, epididim kisti: Olgu sunumu

Epididymal cyst, a rare cause of pediatric childhood scrotal mass: Case report

Fahri KARACA¹, Erdal TÜRK¹, Yeşim EDİRNE¹, Ayça TAN²

¹Denizli Devlet Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, Denizli

²Denizli Devlet Hastanesi, Patoloji Kliniği, Denizli

ÖZET

Epididim kistleri, rete testis, duktuli efferentes veya epididimin çok ender görülen iyi huylu kistleridir. Özellikle peripubertal çağıdaki erkek çocuklarda, skrotal ağrı ve kitle yakınmasıyla ortaya çıkabileceği gibi, fizik muayene esnasında tesadüfen de tanı konabilir. Skrotal anomalisi olan çocuklarda yaşa bağlı olarak %5-14 oranında görülür. Etiyolojisi tam olarak bilinmese de, anneleri gebeliğinde dietilstilbestrol almış gençlerde daha sık (%20) görülür. Tanısı fizik muayene ve ultrasonografi ile konmaktadır. Olguların çoğunda kistler kendiliğinden gerilediğinden çok büyük ve ağrıya neden olmadıkları takdirde izlenmelerinde sakınca yoktur. Ancak, ağrıya neden olan kistlerin eksize edilmesi gerekebilir. Bu çalışmada sol skrotumda kitle ve ağrı yakınmasıyla başvuran ve 6 aylık izlem sonrasında ağrı yakınması geçmediği için eksizyon uygulanan 13 yaşındaki bir epididim kisti olgusu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Testis, epididim kisti, ağrı, çocukluk çağı

ABSTRACT

Epididymal cysts are very rare benign cysts of the rete testis, ductuli efferentes or epididymis. They usually present in peripubertal males with scrotal pain or mass and can also be diagnosed incidentally during a physical examination. They can be seen at a rate of 5-14% depending on age of the children with a scrotal anomaly. The etiology is not fully known but they are seen more commonly (20%) in children whose mother received diethylstilbestrol during pregnancy. The diagnosis is with physical examination and ultrasonography. The cysts resolve spontaneously in most cases and can be therefore safely monitored unless they are very big or cause pain. Painful cysts may need to be excised. We present a 13-year-old case with an epididymal cyst who presented with a left scrotal mass and pain and had to undergo excision after 6 months of monitoring as the pain did not resolve.

Key words: Testis, epididymal cyst, pain, childhood

Alındığı tarih: 12.05.2012

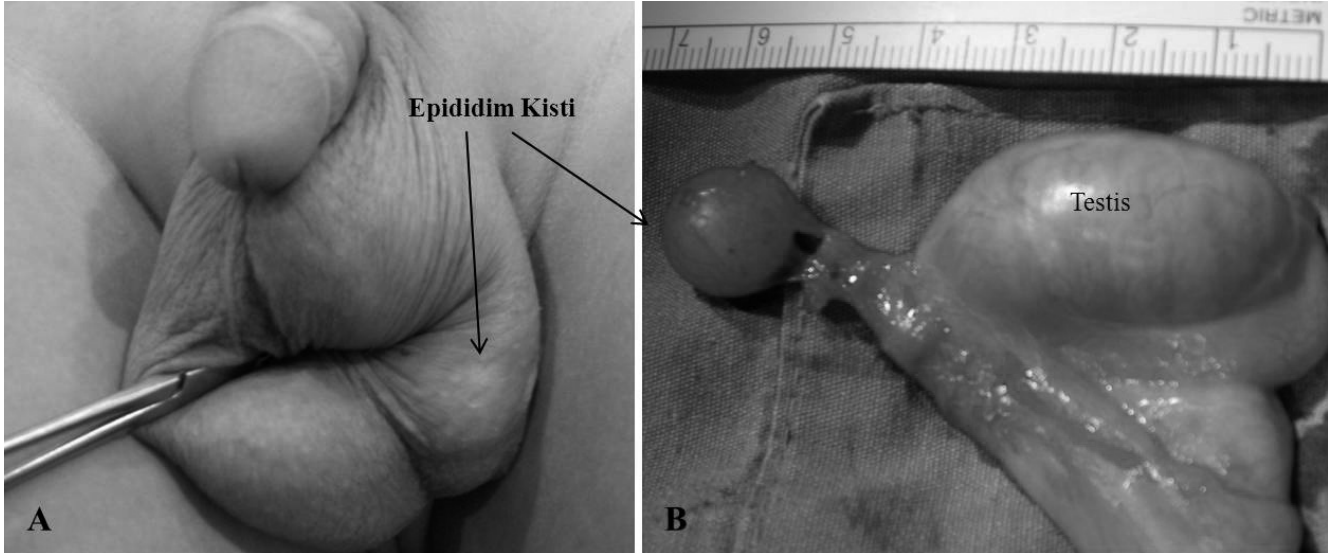
Kabul tarihi: 30.05.2012

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Erdal Türk, Servergazi Mah 211. Sok No: 4/4A, Yenışehir-20125-Denizli
e-mail: eturk19@yahoo.de

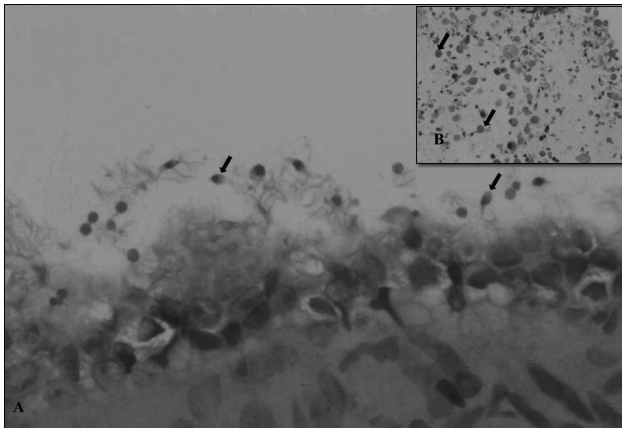
GİRİŞ

Epididim kistleri, rete testis, duktuli efferentes veya epididimin sperm içeren, testisin üst arka kesiminde yer alan ve puberte öncesi ender görülen iyi huylu kistleridir ⁽¹⁾. Epididim kistlerinin görülme oranı, skrotal anomalisi olan çocuklarda %5 iken, erkeklerde tüm yaş gruplarında %14'tür, anneleri gebeliğinde dietilstilbestrol almış genç erkeklerde ise

bu oran %20'dir ^(2,3). Kistin aspirasyonu ile elde edilen sıvı içinde spermeler görülür ⁽¹⁾. Tedavi, kistin kliniğine, büyüklüğüne, semptomların ciddiyetine ve cerrahın tercihinine bağlı olsa da, çok büyük ve ağrıya neden olmadıkları takdirde izlenmelerinde de sakınca yoktur ^(1,4). Bu makalede sol skrotal kitle ve ağrı yakınmasıyla başvuran ve tedavisinde eksizyon uygulanan 13 yaşındaki bir epididim kisti olgusu sunulmuştur.



Resim 1. Epididim kistinin fizik muayenedeki (A) ve operasyon anındaki görüntüsü (B).



Resim 2. Psödostratifiye epitelle döşeli fibromusküler duvar içeren kist yapısı ve epitelin hemen üstünde dejenere spermatozoalar (A) (H&Ex40) ve kist üzerindeki eosinofilik sekresyon (B) (H&Ex20).

OLGU SUNUMU

On üç yaşında erkek hasta kliniğimize yaklaşık 6 aydır ağrı ve kitle yakınmasıyla başvurdu. Yapılan fizik muayenesinde sol testiste yaklaşık olarak 2x2 cm ebatlarında kistik, mobil ve transülünasyon veren kitle palpe edildi (Resim 1A). Yapılan skrotal ultrasonografide (US), sağ testis 21x24 mm, sol testis ise 24x28 mm, ayrıca sol testiste sınırları düzenli ve içi sıvı dolu yaklaşık 20x15 mm'lik heterojen kitle görünümü saptandı. Aile öyküsünde annenin herhangi bir ilaç kullanmadığı belirtildi. Altı ay boyunca

yapılan takiplerinde kitle boyutlarında bir değişim olmadı, ancak hasta tarafından ağrının devam ettiğinin ve psikolojik olarak etkilendiğinin belirtilmesi üzerine hasta operasyona alındı. Skrotal rafe üzerinden yapılan insizyonla epididim çevresine yerleşmiş yaklaşık 1,5x2 cm'lik kitle basit eksizyonla çıkartıldı (Resim 1B). Postop sorunu olmayan hasta aynı gün taburcu edildi. Kitlenin histopatolojik incelenmesinde ise kuboidal, ender olarak da psödostratifiye epitelle döşeli, lümeninde dejenere spermatozoalar ve eosinofilik sekresyon bulunduran kistik bir lezyon saptandı (Resim 2). Hastanın postoperatif birinci yılında yapılan US'de sağ testis 12x25x32 mm (volüm=87 mm³), sol testis 21x27x38 mm (volüm=112 mm³) olarak saptandı. Hasta postoperatif 2. yılında ve sorunu yok.

TARTIŞMA

Epididim kistleri özellikle peripubertal çağıdaki erkek çocuklarda ender görülen iyi huylu lezyonlardır. Patogenezi tam olarak bilinmemesine rağmen, hormonal nedenlerle ortaya çıktıkları belirtilmektedir⁽⁵⁾. Hastaların çoğunluğu skrotal ağrı ve kitle yakınmasıyla başvurulabileceği gibi, raslantı sonucu fizik muayene sırasında da tanı konan hastalar vardır. Tanı

en kolay skrotal US ile doğrulanır. Bu makalede sunulan olgu skrotal ağrı ve kitle yakınması ile başvurmış 13 yaşında bir hastaydı ve kesin tanısı da US ile konulmuştu.

Literatüre bakıldığında ve bazı klasik kitaplarda spermatosel ve epididim kisti terimlerinin çoğu zaman birbiri yerine kullanıldığı görülmektedir ^(1,4). Çünkü bu iki lezyonun tam olarak ayırımında aspirasyon bulguları dışında belirgin bir fark yoktur ^(5,6), ancak kistin aspirasyonuna ender olarak gerek duyulur ⁽¹⁾. Muhtemelen spermatosel, farklı yaşlarda ortaya çıkan basit bir epididim kistidir. Konservatif yaklaşımla kistlerin çoğunun gerilediği görülmekle birlikte ağrının dirençli olduğu ve kist boyutlarının büyük olduğu durumlarda cerrahi tedavi uygulanabilir ^(1,4). Sunulan bu olgunun izleminde, ağrının geçmemesi, prepubertal dönemdeki çocuğun psikolojik olarak etkilenmesi ve kist boyutunun Homayoon ve ark.'nın ⁽¹⁾ belirttiği gibi, spontan gerileme ihtimali olan kistlerin boyutundan büyük olması nedeniyle, cerrahi tedavinin daha iyi bir seçenek olduğu düşünüldü. Cerrahi olarak bu kistin eksizyonunun son derece basit ve postoperatif sürecinin ise sorunsuz olması nedeniyle, kliniği olan hastalarda cerrahi tedavi ilk seçenek olabilir. Ancak cerrahi eksizyonun, kistin tekrarlaması ve epididim kanalını tıkaması gibi risklere sahip olduğu da unutulmamalıdır ⁽¹⁾. Jarvins ve Dubbins epididim obstrüksiyonunun epididim konjesyonu ve sekonder kist formasyonu ile inflamasyona neden olacağını belirtmişlerdir ⁽⁷⁾. Buna karşın vazektomi sonrası, epididim ve seminifer tüplerin mikropnksiyonla yapılan direkt incelemelerinde distal epididimide hidrostatik basıncın arttığı gösterilememiştir ⁽³⁾. Kistin aspirasyonu ve skleroterapi uygulanması adult hastalar için diğer bir tedavi seçeneği olmasına rağmen bu konu hakkında çocuklarda yapılmış henüz bir çalışma olmaması nedeniyle bu çalışmada bu tedavi seçeneği üzerinde durulmamıştır ^(1,8).

Posey ve ark.'nın ⁽²⁾ yaptığı bir çalışmada, epididim kisti olan hastalarda kistin olduğu taraftaki testis boyutunun artmış olduğu US ile testis boyutları ve

hacmi ölçülerek gösterilmiş, ancak bu durum henüz moleküler düzeyde açıklanamamıştır. Sunulan bu olgunun başvuru anında yapılan US'de kistin olduğu sol tarafta testis boyutlarının sağa göre daha büyük olduğu gözlemlendi. Olgunun operasyondan sonraki birinci yılında yapılan US'de testis büyüklüğünün devam ettiği gözlemlendi. Kliniğimiz, ülkemizde ikinci basamak sağlık hizmeti veren bir kurum olduğu için bu tür olgular çok ender görülmektedir. Ancak bu tür olguların sık görüldüğü 3. basamak sağlık birimlerinde yapılacak prospektif bir çalışmayla kist eksizyonundan sonra da testis büyüklüğünün devam edip etmediğinin gösterilmesi yararlı olabilir.

Sonuç olarak, epididim kistleri özellikle çocuklarda peripubertal çağda rastlanan ve çok ender görülen skrotal lezyonlardır. Bazen takiplerde kendiliğinden geriledikleri gözlenirse de kliniği olan hastalarda, epididim obstrüksiyonu yapabileceği de göz önüne alınarak cerrahi eksizyon gündeme gelmelidir.

KAYNAKLAR

1. Homayoon K, Suhre CD, Steinhardt GF. Epididymal cysts in children: natural history. *J Urol* 2004;171:1274-6. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ju.0000110322.87053.99> PMID:14767330
2. Posey ZQ, Ahn HJ, Junewick J, Chen JJ, Steinhardt GF. Rate and associations of epididymal cysts on pediatric scrotal ultrasound. *J Urol* 2010;184:1739-42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2010.03.118> PMID:20728143
3. Whitehead ED, Leiter E. Genital abnormalities and abnormal semen analyses in male patients exposed to diethylstilbestrol in utero. *J Urol* 1981;125:47-50. PMID:7463583
4. Başaklar AC ed. Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları. Ankara: Palme Yayıncılık; 2006:1765-86.
5. Gill WB, Schumacher GF, Bibbo M, Straus FH, 2nd, Schoenberg HW. Association of diethylstilbestrol exposure in utero with cryptorchidism, testicular hypoplasia and semen abnormalities. *J Urol* 1979;122:36-9. PMID:37351
6. Munden MM, Trautwein LM. Scrotal pathology in pediatrics with sonographic imaging. *Curr Probl Diagn Radiol* 2000; 29:185-205. [http://dx.doi.org/10.1016/S0363-0188\(00\)90013-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0363-0188(00)90013-6)
7. Jarvis LJ, Dubbins PA. Changes in the epididymis after vasectomy: sonographic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1989;152:531-4. PMID:2644777
8. Sigurdsson T, Johansson JE, Jahnson S, Helgesen F, Andersson SO. Polidocanol sclerotherapy for hydroceles and epididymal cysts. *J Urol* 1994;151:898-901. PMID:8126821

Koreoatetoid hareketler ile başvuran propiyonik asidemi olgusu

A case of propionic acidemia presenting with choreoathetoid movements

Esra TOPRAK KANIK¹, Hasan AĞIN², Aycan ÜNALP³, Rana İŞGÜDER², Mehmet KÜÇÜK², Ertan KAYSERİLİ²

¹Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji Bölümü, Manisa

²Dr Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Bölümü, İzmir

³Dr Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Bölümü, İzmir

ÖZET

Propiyonik asidemi, dalı zincirli aminoasit metabolizması hastalığıdır. Propionil-CoA karboksilaz enzimidaki genetik defekt sonucu, toksik organik asit metabolitlerinin birikimiyle sonuçlanır. Hastalık genellikle epizodik olarak seyreden bulantı-kusma, dehidratasyon, letarji ile karakterizedir. Olgular genellikle neonatal dönemde, sıklıkla da hiperamonyemi ile komplike olan yaşamı tehdit edici ketoasidozla başvurur. Nörolojik bulgular ve mental retardasyon kliniğe eşlik edebilir.

Bu makalede koreoatetoid hareketler ve pansitopeni tablosunda kliniğimizde incelenen 6 aylık olguyu beklenenden farklı olarak başvurusu ve yapılan tetkikleri sonucunda propiyonik asidemi tanısı konulması nedeniyle sunmayı uygun bulduk.

Anahtar kelimeler: Propiyonik asidemi, koreoatetoz, organik asidemi, nörogörüntüleme

ABSTRACT

Propionic acidemia is a disorder of branch-chain aminoacid metabolism. The defect is in the propionyl-CoA carboxylase enzyme with a resultant accumulation of toxic organic acid metabolites. This disorder most commonly is characterized by episodic decompensations with dehydration, lethargy, nausea and vomiting. Patients with propionic acidemia usually present in the neonatal period with life-threatening ketoacidosis, often complicated by hyperammonemia. Neurological findings and mental retardation could accompanied clinical manifestations.

We report a six-month-old child who had been investigated for choreoathetoid movements and pancytopenia in our clinic with unusual manifestations with a diagnosis of propionic acidemia.

Key words: Propionic acidemia, choreoathetosis, organic acidemia, neuroimaging

Alındığı tarih: 15.01.2012

Kabul tarihi: 31.05.2012

Yazışma adresi: Doç. Dr. Aycan Ünalp, Şair Eşref Bul, Posacıoğlu Apt. No: 82, Kat:7, D:7, Alsancak-35320-İzmir

e-mail: aycanunalp@myynet.com

GİRİŞ

Propiyonik asidemi, propiyonil CoA karboksilaz mitokondriyal enziminin sentez ve yapısal bozukluğu sonucu propiyonil CoA birikimiyle ortaya çıkan bir hastalıktır. Bu enzim biotine bağımlıdır ve α ve β subünitleri mevcuttur. Her iki subünitte de mutasyon tanımlanmıştır ⁽¹⁾. Hastalık otozomal resesif geçişlidir ve prevalansı 1:35000-75000'dir ^(2,3). Hastaların çoğunluğunda bulgular yenidoğan döne-

minde ortaya çıkar, beslenme güçlüğü, kusma, dehidratasyon, hipotoni, letarji, ensefalopati ve komaya ilerleme mevcuttur. Enfeksiyon, konstipasyon, yüksek proteinli diyet alımı atakları provoke edebilir. Konvulsiyon, distoni, koreatetoz, tremor gibi nörolojik bulgular, mental retardasyon, nörolojik sekeller ve kemik iliği depresyonu da gelişebilir ⁽³⁾. Daha hafif klinik şekilleri erişkin yaşa kadar her dönemde ortaya çıkabilir. Sütçocukluğu döneminde akut atak ve ketoasidozis olmadan mental motor

13. Ulusal Çocuk Nörolojisi Kongre'si (24-27 Mayıs 2011), Kapadokya

retardasyon ile ortaya çıkabilir. Ancak, bu klinik varyasyonun nedeni bilinmemektedir ⁽⁴⁾. Bu yazıda yapılan tetkikleri sonucunda propionik asidemi tanısı konulan 6 aylık bir olguyu koreoatetoid hareketler tablosu ile beklenenden farklı olarak başvurusu nedeniyle sunmayı uygun bulduk.

OLGU SUNUMU

Altı aylık erkek olgu, iki gün önce başlayan huzursuzluk, yüzde ve ellerde anlamsız hareketler ile başvurusunda pansitopeni saptanması üzerine acil servisimize yatırıldı. Öz ve soygeçmişinden seksiyö sezaryen ile miadında 3600 g doğan, anne sütü ile beslenen baş tutma ve destekli oturması zamanında olan olgunun anne ve babasının kuzen olduğu öğrenildi.

Fizik muayenede, bilinci açık, çevreyle ilgili olan hastanın ateş, kardiyak nabız ve tansiyon değerleri normaldi. Solunum ve kardiyovasküler sistem muayenelerinde anormallik saptanmayan olgunun, hepatosplenomegalisi yoktu. Nörolojik muayenesinde kas tonusu, derin tendon refleksleri normal olan olguda koreoatetoid hareketler saptandı. Gözdibi bakışı normaldi. Laboratuvar incelemesinde; Hg: 8.2 gr/dl, BK: 6200/mm³, trombosit: 32.000/mm³, MCV: 84 fl, RDW: %19.3, retikülositleri %0.4 olarak saptandı. Periferik yaymada atipik hücre saptanmadı. Serum kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler, tam idrar, sedimentasyon ve CRP değerlerinde anormallik saptanmadı. Kan gazlarında ph: 7.3, HCO₃:14.5 mmol/L, PCO₂: 21 mmHg, kompanze metabolik asidozu saptandı. Direkt coombs testi negatif idi. Vitamin B12 düzeyi 174 pg/ml (N:211-946) ve folik asit düzeyi 20 ng/ml (N:3-21) bulundu. Kemik iliğinde sellülarite normal, matürasyon olağan, atipik hücre ve megaloblastik değişiklikler saptanmadı. Kan ve idrar kültürlerinde üreme olmadı. Laktik asit 1.5 mmol/l (N< 3.1), pirüvik asit: 0.50 mg/dl (N: 0.3-1 mg/dl). Elektroensefalografi (EEG) de, zemin ritminde yavaşlama ve sol hemisfer parietotoksipital bölgeden kaynaklanan epileptiform potansiyeller gözlemlendi. Okskarbamazepin başlanan olgunun koreoatetoid hareketlerinin izlemde ortadan kalktığı saptandı. Beyin Manyetik Rezonans İncelemesinde

(MRI) bilateral bazal ganglionlarda patolojik sinyal değişiklikleri saptandı. Olgunun beyin MRI'ındaki bilateral bazal ganglionlarda hiperintens sinyal değişikliklerinin hipoksik tipte bir akut hasara ya da mitokondrial sitopatiler, organik asidemiler gibi nörometabolik bir hastalığa bağlı olabileceği düşünüldü. Olası doğumsal metabolik hastalıklar açısından metabolik tarama testleri istendi. Tandem kütle spektrometrisinde, C3 propiyonil artışı (13.54 mmmol/l, normal aralık <6.92 mmmol/l) ve C3/C2 propiyonil/asetil artışı (C3/C2: 0.76, normal aralık: <0.2) saptanan olgudan bakılan idrar organik asit analizinde, 3OH propiyonat, metilsitrat artışı propiyonik asidemi ile uyumlu bulundu. Propiyonik asidemi olarak değerlendirilen olguya düşük proteinli diyet (1 g/kg/g), biotin (10 mg/g), L-karnitin (100 mg/kg/g) başlandı. İzleminde istemsiz hareketleri azalan ve atak gözlenmeyen olgu nöroloji ve metabolizma kliniği tarafından takip edilmektedir.

TARTIŞMA

Propiyonik asidemi, propiyonil CoA karboksilaz eksikliği veya fonksiyon bozukluğu sonucu propiyonik asit birikimine ve idrarda toksik organik asitlerin atılımına neden olan metabolik bir hastalıktır. Ataklar sırasında yüksek anyon gap, metabolik asidoz, ketozis, hipoglisemi, nötropeni ve trombositopeni ile karakterizedir. Aynı zamanda amonyak düzeyi, hastalığın ciddiyeti ile orantılı olarak artmıştır ⁽⁵⁾.

Propiyonik asidemi erken ve geç başlangıçlı olarak ortaya çıkabilir. Erken başlangıçlı olgular genellikle yaşamın ilk üç ayında kusma, hipotoni, letarji, nöbetler, metabolik asidoz ve koma ile karşımıza çıkar. Daha ender ve geç başlangıçlı olgular ise 6 haftadan sonra akut ensefalopati, distoni, koreoatetoz gibi hareket bozuklukları, mental retardasyon, epizodik asidoz ile başvurabilirler ^(6,7). Hastamız altı aylık olup hipotoni, letarji ve koma bulgusu yoktu bu nedenle erken başlangıçlı forma uymuyordu. Hareket bozukluğu ve asidoz tablosu ile altı aylıkken getirilmesi geç form olabileceğini düşündürdü. Surtess ve ark. ⁽⁷⁾ retrospektif olarak değerlendikleri hem erken hem de geç başlangıçlı propiyonik asidemili hastalarda hareket bozuk-

luklarını yaygın olarak gözlemişlerdir. Geç başlangıçlı grupta hareket bozuklukları daha fazlaydı ve aynı zamanda kranial görüntülemelerde bazal ganglionlarda değişiklikler eşlik ediyordu. Yaygın olarak gözlenmeyen geç başlangıçlı olgular fatal olabilir. Johnson ve ark. ⁽⁸⁾ 12 yaşında akut ensefalopati ile kabul edilen ve yoğun bakım koşullarına rağmen ölümle sonuçlanan, bazal ganglion infarktının olduğu bir olgu bildirmiştir. Nyhan ve ark. ⁽⁹⁾, ketoasidoz atakları olmadan hipotoni, koreatotik hareketler ile başvurusu ardından tanı konan iki propionik asidemi olgusu bildirmiştir. Hastamızın ise koreoatetoid hareketlerle birlikte metabolik asidozu vardı. Ünalp ve ark. ⁽¹⁰⁾ da pür nörolojik bulgularla gelen bir propionik asidemi olgusu bildirmiştir. Bu hasta gelişim geriliği ve nöbetlerle getirilmişti. Metabolik asidoz, pansitopeni, koma atakları yoktu. Beyin MRI'nda ise serebral atrofi haricinde anormal bulgu saptanmamıştı. Hastamızda koreoatetoz şeklinde hareket bozukluğu nedeniyle başvurusunda metabolik asidoz ve pansitopeni, beyin MRI'nda bazal ganglionlarında hiperintens sinyal değişiklikleri saptandı.

Hastalıkta oluşan nöropatolojik bulgular değişkendir, aşırı vakuolizasyon, hipoksik iskemik değişiklikler, metabolik glia (Alzheimer tipi astroglialarda proliferasyon), bazal ganglionlarda spongioform değişiklikler ve nekroz gelişebilir ^(2,11). Nöropatolojik değişikliklerin etiyolojisinde farklı hipotezler vardır. Artan toksik metabolitler bazal ganglionlarda endotel hasarına neden olabilir ^(3,12). Akut epizoddaki metabolik dekompanzasyon ile oluşan toksik ürünler bazal ganglionda bilateral infarkta neden olabilir ^(2,6). Başka bir hipoteze göre hiperamonyemi ve ketaasidoz glutamatın astrositlerde birikimine neden olur, bu da bazal ganglionda eksitator etki yapmaktadır ⁽³⁾. Aynı zamanda astrosit ve oligodentrosit gibi glial hücrelerin propiyonat metabolitlerine karşı hassasiyeti gösterilmiştir ⁽¹³⁾. Propionik asidemili olgularda beyin BT ve MRI'nde; serebral atrofi, ödem, demyelinizasyon, globus pallidus ve bazal ganglionlarda anormallikler gözlenebilir ^(3,14). Olgumuzda da literatürde bildirildiği gibi beyin MRI'nde bazal ganglion tutulumu saptandı.

Metabolik asidoz dallı zincirli amino asit metabo-

lizması defekt olan olgularda sıkça rastlanan bir bulgudur. Metabolik asidoz ayırıcı tanısı böbreğin diyetle alınan hidrojen yükünü atamaması ve organizmada hidrojen yükünün artması (laktik asidoz, salisilat intoksikasyonu, proksimal renal tübüler asidoz) olarak ikiye ayrılabilir. Hastamızda renal nedenleri düşündürecek üre, kreatinin yüksekliği, elektrolit bozukluğu saptanmadı. İlaç alım öyküsü de olmayan hastada metabolik asidoza neden olabilecek metabolik hastalıklardan organik asidemi olabileceği düşünüldü.

Propionik asidemili hastalarda kemik iliği depresyonu sonucu nötropeni, trombositopeni görülebilir ve sepsis ile karıştırılabilir. Özellikle geç başlangıçlı olgularda progresif immun supresyon, yineleyen infeksiyonlar gözlenmiştir ⁽⁴⁾. Ciddi nötropeni beraberinde infeksiyonu olan olgularda granulosit koloni stimule edici faktörün yararlı olduğu gösterilmiştir. Araya giren infeksiyon, protein alımı ve stres durumlarında ataklar tetiklenebilir ⁽⁶⁾. Hastamızda da pansitopeni saptandı. Pansitopeni, kemik iliğinde prekürsör hücrelerin sayısal yetersizliği veya bunların matür hücrelere dönüşümündeki bir bozukluk sonucu ya da defektli hücrelerin üretilmesi veya anormal bir ortamla karşılaşan hücrelerin erken yıkılmasıyla ortaya çıkan periferik kanda tüm seri hücrelerin düşük bulunmasıdır. Pansitopeni nedenleri; aplastik anemi, bazı miyelodisplastik sendromlar, kemik iliği infiltrasyonu (miyelofibrozis, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, akut lösemiler, multipl miyeloma, lenfomalar, metastatik karsinoma, hairy cell lösemi), hipersplenizm (konjestif splenomegali, hematolojik malignansilerin splenik infiltrasyonu, depo hastalıkları, primer splenik pansitopeni), infeksiyonlara bağlı splenomegaliler (tüberküloz, sarkoidoz, bruselloz, sistemik lupus eritematozus, Q humması, lejyoner hastalığı, mantar infeksiyonları, septisemi) ve diğer (anoreksia nervosa, alkolizm, folat eksikliği, tüketim koagülopatisi gibi) nedenler sonucu periferik kanda pansitopeni görülebilir ^(15,16). Ateşi olmayan, sedimentasyon hızı CRP değerleri normal, kültürlerinde üreme saptanmayan hastanın infeksiyona bağlı bir pansitopeni tablosunda olmadığı kanıtlanmış oldu. Hipersplenizm ve depo hastalıklarını düşündürecek retikülositozu ve organomegalisi olmayan hastada

bu tanıları dışlanmış oldu. Çocuklarda pansitopeni nedeni olabilecek B12 vitamini düzeyi de hastamızda düşük olarak saptanmıştı. Organik asidemilerde B12 vitamini eksikliği görülebilir. Metil malonil CoA enzimi B12 vitaminini kofaktör olarak kullanır ve metil malonik asidemili hastalarda özellikle de B12 vitaminine yanıtı tiplerinde tedavide B12 vitamini verilir ⁽¹⁷⁾. Ancak, hastamızda metilsitrat ve 3OH propionatın yüksek olması propiyonik asidemi olduğunu düşündürdü. Periferik kan ve kemik iliği bulguları aplastik anemiye düşündürmedi. Pansitopeninin sık görülen nedenleri ekarte edildikten sonra koreoatetoid hareketler, pansitopeni ve beyin MRI bulguları ile birlikte, olgunun anne babası arasında 1. derece akrabalık bulunması metabolik hastalık ve özellikle organik asidemi olabileceğini düşündürdü. Tandem kütle spektrometrisi ve idrar organik asitleri incelemelerinde propiyonik asidemi ile uyumlu bulgular saptandı. Hastalığın kesin tanısını fibroblastlarda propionil CoA karboksilaz enzim analizi göstermektedir, ancak bu tetkik yapılamadık kadar zaman kaybetmemek açısından olgumuz mevcut laboratuvar bulguları ile propiyonik asidemi olarak değerlendirildikten sonra düşük proteinli diyet, L-karnitin ve biotin tedavisi başlanmıştır.

Sonuç: Organik asidemiler ender görülen hastalıklar olup, daha çok sütçocukluğu döneminde kusma, dehidratasyon, asidoz ve ensefalopati tablosu ile başvurmaktadır. Ancak, hastalığın geç ve daha ender görülen formları hareket bozuklukları, mental retardasyon ve nöbetler ile karşımıza çıkabilir. Akraba evliliklerinin sık olduğu ülkemizde, hastamız gibi yaşamın erken döneminde hareket bozukluğu ile başvuran olgularda otozomal resesif geçen nörometabolik hastalıkların akıldan tutulması gerektiğini vurgulamak istiyoruz.

KAYNAKLAR

1. Rodriguez-Pombo P, Perez-Cerda C, Desviat LR, Perez B, Ugarte M, Rodriguez-Pombo P. Transfection screening for defects in the PCCA and PCCB genes encoding propionyl-CoA carboxylase subunits. *Mol Genet Metab* 2002;75:276-9. <http://dx.doi.org/10.1006/mgme.2001.3296> PMID:11914040
2. Al-Essa M, Bakheet S, Patay Z, Al-Shamsan L, Al-Sonbul A, Al-Watban J, et al: 18Fluoro-2-deoxyglucose (18FDG) PET scan of the brain in propionic acidemia: clinical and MRI correlations. *Brain Dev* 1999;21:312-7. [http://dx.doi.org/10.1016/S0387-7604\(99\)00030-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0387-7604(99)00030-3)
3. Brismar J, Ozand PT. CT and MR of the brain in the diagnosis of organic acidemias. Experiences from 107 patients. *Brain Dev* 1994;16 (suppl):104-24. [http://dx.doi.org/10.1016/0387-7604\(94\)90103-1](http://dx.doi.org/10.1016/0387-7604(94)90103-1)
4. Wolf B, Hsia E, Sweetman L, Gravel R, Haris D, Nyhan W. Propionic acidemia: a clinical update. *J Pediatr* 1981;99:835-46. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(81\)80004-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(81)80004-2)
5. Filipowicz HR, Ernst SL, Ashurst CL, Pasquali M, Longo N. Metabolic changes associated with hyperammonemia in patients with propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 2006;88:123-30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mgme.2005.11.016> PMID:16406646
6. Lücke T, Perez-Cerda C, Baumgartner M, Fowler B, Sander S, Sasse M, et al. Propionic acidemia: Unusual course with late onset and fatal outcome. *Metabolism* 2004;53:809-10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2003.12.025>
7. Surtess RA, Matthews EE, Leonard JV. Neurologic outcome of propionic acidemia. *Pediatr Neurol* 1992;8:333-7. [http://dx.doi.org/10.1016/0887-8994\(92\)90085-D](http://dx.doi.org/10.1016/0887-8994(92)90085-D)
8. Johnson JA, Le KL, Palacios E. Propionic acidemia: Case report and review of neurologic sequelae. *Pediatr Neurol* 2009;40:317-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2008.10.021> PMID:19302949
9. Nyhan WL, Bay C, Be yer EW, Mazi M. Neurologic nonmetabolic presentation of propionic acidemia. *Arch Neurol* 1999;56:1143-7. <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.56.9.1143> PMID:10488817
10. Unalp A, Gulle S, Bak M, Can D, Karadas N, Serdaroglu E. A case of propionic acidemia presenting with pure neurological findings. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2009;18(2):131-4.
11. Steinman L, Clancy R, Cann H, Urlich H. The neuropathology of propionic acidemia. *Dev Med Child Neurol* 1983;25:87-94. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.1983.tb13725.x>
12. Hamilton RL, Haas RH, Nyhan WL, Powell HC, Grafe MR. Neuropathology of propionic acidemia: a report of two patients with basal ganglia lesions. *J Child Neurol* 1995;10:25-30. <http://dx.doi.org/10.1177/088307389501000107> PMID:7769173
13. Nguyen NH, Morland C, Gonzalez SV, Rise F, Storm-Mathisen J, Gundersen V, et al. Propionate increases neuronal histone acetylation, but is metabolized oxidatively by glia. Relevance for propionic acidemia. *J Neurochem* 2007;101:806-14. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04397.x> PMID:17286595
14. Ianchulev T, Kolin T, Moseley K, Sadun A. Optic nerve atrophy in propionic acidemia. Optic nerve atrophy in propionic acidemia. *Ophthalmology* 2003;110:1850-4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420\(03\)00573-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(03)00573-6)
15. Maxwell M. Wintrobe. Clinical Hematology. 10th ed. Philadelphia: London 1998:897-907.
16. Nathan DG. Hematologic diseases. In: Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC (eds). Cecil Textbook of Medicine. 19th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992:817-25.
17. Ma X, Zhang Y, Yang Y, Liu X, Yang Z, Bao X, et al. Epilepsy in children with methylmalonic acidemia: electroclinical features and prognosis. *Brain Dev* 2011;33:790-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2011.06.001> PMID:21764232

Kapalı dudaklı şizensefali: Olgu sunumu

Closed lip schizencephaly: A case report

Vefik ARICA¹, Ali KARAKUŞ², İbrahim ŞİLFELER¹, Seçil GUNHER ARICA³, Murat ALTAŞ⁴,
Murat TUTANÇ¹, Fatmagül BAŞARSLAN¹, Tanju ÇELİK¹, Ramazan DAVRAN⁵

¹Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hatay

²Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Hatay

³Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Hatay

⁴Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin Cerrahisi Anabilim Dalı, Hatay

⁵Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Hatay

ÖZET

Şizensefali, serebral hemisfer boyunca uzanan, hemen hemen simetrik, bilateral yarık olarak tanımlanmıştır. Şizensefali hastalarında klinik bulgular yarıkların açık-kapalı tipte oluşu ve gelişimin bozuk olduğu parankim miktarına bağlıdır. Şizensefali görülme sıklığı tam bilinmemekle birlikte Amerika Birleşik Devletleri'nde bir popülasyon çalışmasında 1.54: 100.000 olarak bildirilmiştir.

Bu tip kortikal gelişimsel malformasyonlarda klinik bulgular değişkendir ve etkilenen alanın fonksiyonuna bağlı olarak mental-motor gerilik ve epilepsiden, fokal nörolojik bozukluklara kadar geniş bir aralıkta sahiptir. Klinik bulgular etkilenen alanın fonksiyonuna bağlı olarak değişkendir.

Biz de toplumda çok seyrek görülen yineleyen afebril konvülsiyonla başvuran, dört yaşındaki erkek hastada, beyin manyetik rezonans (MR) görüntülenmesinde kapalı dudaklı şizensefali ve subependimal heterotopi saptanan ve temporal lob epilepsisi tanısı konulan hastayı sunduk.

Anahtar kelimeler: Şizensefali, manyetik rezonans, afebril konvülsiyon, uyku elektroensefalografisi (EEG)

ABSTRACT

Schizencephaly, has been defined as an almost symmetrical bilateral cleft along the cerebral hemisphere. Clinical findings in patients with schizencephaly depends on the type of clefts (on of off type) and the amount of malformed parenchyma. Incidence of schizencephaly is unclear, while a population-based study performed in the United States reported its incidence as 1.54:100000.

These types of cortical developmental malformations had variable clinical signs depending on the function of the affected area which range widely from mental-motor retardation and epilepsy to focal neurological disorders.

We also presented a very rare case with bilateral cleft palate aged 4 years who was referred with recurrent afebrile convulsive episodes and diagnosed as schizencephaly, subependimal heterotopia and temporal lobe epilepsy by cranial MRI

Key words: Schizencephaly, magnetic resonance, afebrile seizures, sleep electroencephalogram (EEG)

Alındığı tarih: 24.12.2011

Kabul tarihi: 08.03.2012

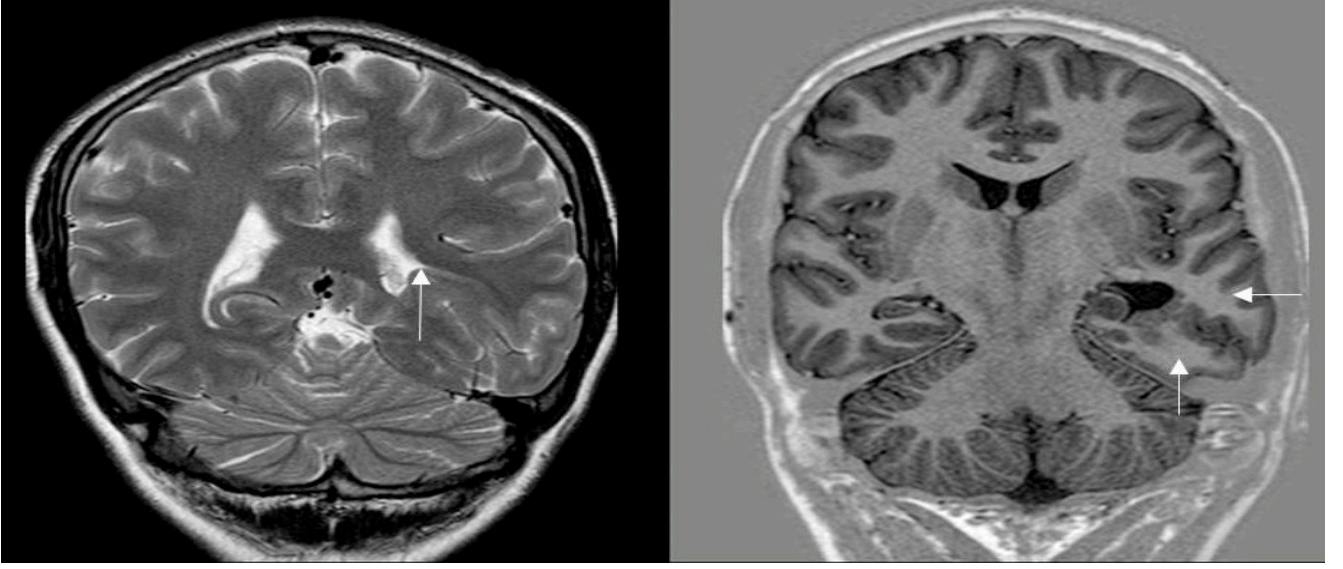
Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Vefik Arıca, Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Çocuk Polikliniği, 2. Kat, Antakya-31100-Hatay

e-mail: vefikarica@hotmail.com

GİRİŞ

Kortikal gelişimsel malformasyonlar (KGM); beynin nöronal proliferasyon, migrasyon ve organizasyon basamaklarındaki duraksamaları sonrası olu-

şur. Çoğunda etiyoloji bilinmemektedir. Genetik ve prenatal çevresel nedenler suçlanmakla birlikte, büyük kısmında neden tam olarak bilinmemektedir. KGM'lerin sıklığı konusundaki bilgiler sınırlıdır ve insidansı bilinmemektedir ⁽¹⁾. Kortikal gelişimsel



Resim 1. Beyin Magnetik Rezonans görüntülemesi.

malformasyonlar çocuklarda mental-motor gerilik, epilepsi ve diğer nörolojik bozukluklarının önemli nedenleri arasındadır.

Klinik bulgular etkilenen alanın fonksiyonuna bağlı olarak değişkendir. Epilepsi, motor-mental gecikme ve fokal nörolojik sorunlar en önemli klinik bulgulardır. Nöbetler sıklıkla yaşamın erken dönemlerinde görülmektedir. Motor bulgular orta derecede hemiplejiden ağır atonik diplejiye kadar, mental bulgular normal zekâ veya hafif öğrenme güçlüğünden ağır zekâ geriliğine kadar değişken olabilir. Sıklıkla mikrosefali eşlik edebilir ^(1,2).

Elektroensefalografi (EEG) tanıya yardımcıdır, ancak bulgular spesifik değildir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kortikal displazilerin tanısında değerli bir yöntemdir ve bozuklukların %50-70'inin tanınmasını sağlamaktadır ⁽³⁾.

Bu hastalıklarda tedavi semptomatik olup, epileptik hastalarda medikal tedaviye yanıt vermeyenlerde cerrahi önerilmektedir.

OLGU SUNUMU

Dört yaşında erkek hasta, 1 saat önce olan vücutta yaygın kasılma ve bayılma yakınmasıyla getirildi. Hastanın geldiğinde genel durumu iyi, şuuru açık

diğer fizik bulgu, nörolojik muayenesi ve motor gelişimi normal ancak gelişme geriliği mevcuttu. Olgunun kilosu: 12,4 kg (3. persantil altı), boy: 92 cm (3. persantil altı) olarak ölçüldü.

Olgunun ailesinden alınan öyküsünde son 1 yıl içinde ateşsiz olarak kısa süreli iki kez havale geçirdiği, ancak doktora götürülmediği, dayısında da sık olarak küçüklükten beri bayılmaların olduğu tarif edildi. Anne ve baba arasında akrabalık mevcut idi. Hastanın 28 yaşındaki dayısında yapılan değerlendirme sonucunda temporal lobda DNET (disembriyoplastik nöro-ektodermal tümör) tanısı konulduğu, ilaç önerildiği ancak takiplere gitmediği anlaşıldı.

Olgumuz 4 çocuklu ailenin 3. çocuğu idi. Annenin gebeliği boyunca takip görmediği, ateşli bir hastalık geçirmediği, herhangi bir ilaç almadığı, radyasyona maruz kalmadığı belirtildi. Evde ebe tarafından doğum yaptırıldığı, bebek doğar doğmaz ağladığı ve sorun yaşanmadığı söylendi. Yapılan tam kan sayımı, biyokimya ve metabolik tarama testlerinde anormallik saptanmadı. Çekilen uyku EEG'de sol temporo-parietal bölgede sinyal artışı ve fokal dikenler saptandı. Beynin MR görüntülenmesinde sol temporal loba uzanan kapalı dudaklı şizensefali ve subependimal heterotopi saptandı (Resim 1). Yapılan kromozom analizi, kalp ekokardiyografisi ve tüm batın ultrasono-

nografisi normal, eşlik eden başka organ anomalisi saptanmadı.

Olgu, çocuk nörolojisi ve beyin cerrahisi ile görüşülerek uygun dozda valproik asit başlandı ve takibe alındı. Takibe alınan hastada son altı ay içinde herhangi bir afebril konvülsiyon saptanmadı.

TARTIŞMA

Normal gelişen insan beyinde girus ve sulkusların oluşumu doğrudan nöronal migrasyon sonucu oluşmaktadır. Bunun tamamlanmasını takiben nöronların etkileşimleri sonucu fonksiyonel üniteler ortaya çıkmaktadır ⁽⁴⁾.

KGM ler oluş mekanizmasına göre;

1. Anormal nöronal ve glial proliferasyon sonucu oluşan malformasyonlar
2. Anormal nöronal migrasyon sonucu oluşan malformasyonlar klasik lizensefali, heterotopiler
3. Anormal kortikal organizasyon sonucu oluşan malformasyonlar polimikrogiri, şizensefali olarak sınıflandırılabilir.

Şizensefali, serebral hemisferlerde gri cevher hattı ile çevrili yarıkların pial yüzeyden, lateral ventrikülün endimal yüzeyine uzanmasıyla karakterize yapısal beyin anomalisidir. Yarık dudakları yanyana gelebilir (kapalı tip veya tip1 şizensefali) veya dudaklar birbirinden ayrı olabilir ve beyin omurilik sıvısı (BOS) yarıkları doldurabilir (açık tip veya tip 2 şizensefali). Yarığı çevreleyen serebral korteks normal veya polimikrogiri formunda olabilir ⁽⁵⁾. Şizensefalinin görülme sıklığı tam bilinmemekle birlikte BBT ile incelenmiş hasta grubunda %0,06-0,16 arasında ^(6,7) ve ABD’de bir populasyon çalışmasında 1.54:100000 olarak bildirilmiştir ⁽⁸⁾. Kortikal gelişim bozukluğu olan pediatrik hastalardan oluşan yeni serilerde şizensefali tüm kortikal malformasyonların %5’ini oluşturmaktadır ⁽⁶⁾. Nöronal heterotipiler migrasyon bozukluklarının en hafif şeklidir. Periventriküler germinal tabakada radial migrasyon sırasında duraklamanın olmasıyla, nöronların olmaları gerekenden farklı bir alanda ektopik olarak yerleşmeleri

sonucu oluşur. Çok ağır migrasyon bozukluklarına eşlik edebilir. Klinik ve görüntüleme özelliklerine göre gri cevher heterotopileri üç ana grupta toplanırlar:

1. Subkortikal band heterotopi (double korteks)
2. Subependimal heterotopi (periventriküler nodüler heterotopi=PVNH)
3. Fokal subkortikal heterotopi.

Biz de toplumda çok seyrek görülen heterotopi ve şizensefalinin beraber olduğu 4 yaşında erkek olguyu sunduk.

Şizensefali de etiyoloji kesin değildir. Annedeki prenatal sorunlar iskemik kortikal zedelenmeler, CMV, toksik ve genetik nedenler, plasental kanamaya bağlı fetal hipotansiyon, vasküler sorunlar, otoimmün trombositopeni şizensefaliye neden olabilir ⁽³⁾. Karşılaştığımız olguda annenin ve hastanın sorgulanmasında anormal bulgulara rastlanmayıp, yalnızca dayıda DNET tanısı konduğu öğrenildi.

Şizensefalinin temel klinik bulguları; motor gerilik, farklı klinik ağırlıkta zekâ geriliği ve epileptik nöbetlerdir. Epilepsi, hastaların çoğunda vardır ve geç çocukluk veya adölesan yaşta başlar. Fokal nöbetler ile karakterizedir ve 1/3 hastada ilaçlara dirençlidir. Heterotopi olguları ise diğer malformasyonlara göre klinikleri daha hafiftir ve en geç tanı alan grubu oluşturmaktadır. En sık başvuru yakınması geç çocukluk döneminde ortaya çıkan nöbetlerdir. Sıklıkla yaşamın ikinci on yılında başlar ve tedaviye dirençlidir. PVNH genellikle epilepsi nedeniyle başvuran hastalarda dikkati çeker ⁽³⁾. Hastadaki epileptik nöbetler belirtilenin aksine erken yaşta görülmekle birlikte antiepileptik tedaviye cevap sağlanmıştır.

Epileptik hastalarda EEG kayıtları, iki taraflı veya multifokal keskin ve yavaş dalga komplekslerinin varlığını gösterir. Bunlar şizensefali kenarının lokalizasyonu ile koreledir. Bazı hastalar EEG’de epileptiform deşarjlar olmadan yaygın veya fokal yavaşlama gösterirler. İki EEG patern tanımlanmıştır:

1. Spesifik yüksek amplitütlü ritmik hızlı aktivite
2. Düşük amplitütlü fokal interiktal keskin veya diken dalga, zemin aktivitesi amplitüdünde

azalma, asimetrik uyku içcikleri, tek taraflı elektrodecremental patern şeklindedir ⁽³⁾.

Hastanın çekilen uyku EEG'sinde sol temporo-parietal bölgede sinyal artışı ve fokal dikenler saptandı. MRG şizensefalinin tanısında seçilecek yöntemdir ve MRG'de; şizensefali tek taraflı veya iki taraflı, kapalı veya açık tip, izole veya diğer beyin anormallikleri (gri cevher heterotopisi, korpus kallozum veya septum pellucidum agenezisi, septo optik displazi gibi) ile birlikte olabilir ⁽⁹⁾. Bilgisayarlı beyin tomografisi veya özellikle MRG ile PVNH kolaylıkla tanımlanabilir. Görünüm oldukça karakteristiktir. Nodüller yuvarlak veya oval şekilde olabilirler. Çekilen MRG bulguları da benzer özellikler taşımaktadır.

Şizensefalinin tedavisi, eşlik eden klinik bulgularla ilişkilidir. İlerleyici obstrüktif hidrosefali gelişen açık tip şizensefali hastalarında ventriküloperitoneal şantın kullanımı gerekebilir. Fokal tip epilepsi antiepileptik tedavi yaklaşımı ile tedavi edilebilir. Seçilmiş olgularda epilepsi için cerrahi tedavi yaklaşımı değerlendirilebilir ⁽⁶⁾. Literatürde anti epileptik tedaviye dirençli olgular bildirilmiştir ⁽¹⁰⁾. Takip ettiğimiz olguya da antiepileptik tedavi başlanmış olup, klinik takip ve tedavilerinde anormallik saptanmamıştır.

Çocukluk çağında dirençli epilepsi etiyolojisinde şizensefali ve heterotopi düşünülmesi gereken hastalıklar arasında olduğu unutulmamalıdır. Hastada ve ailesinde anormal özellikler saptanmayabilir. Tanı ve ayırıcı tanısında klinik bulguların yanında MRG ve EEG kullanılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Whiting S, Duchowny M. Clinical spectrum of cortical dysplasia in childhood: diagnosis and treatment issues. *J Child Neurol* 1999;14:759-71.
<http://dx.doi.org/10.1177/088307389901401201>
PMid:10614562
2. Wyllie E, Baumgartner C, Prayson R. The clinical spectrum of cortical dysplasia and epilepsy. *J Epilepsy* 1994;7:303-12.
[http://dx.doi.org/10.1016/0896-6974\(94\)90061-2](http://dx.doi.org/10.1016/0896-6974(94)90061-2)
3. Güngör S, Yalnızoğlu D, Topçu M. Kortikal gelişimsel malformasyonlar, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2007;50: 210-25.
4. Coşkun A, Kumandaş S, Karahan Ö, Işın Ş, Öztürk Ö, Hasözler A. Klasik tip lizensefali: MRG bulguları *Türk Tanısal ve Girişimsel Radyoloji Dergisi* 2002;4:563-8.
5. Leel-Ossy L, Szcucs I, Almási K. A case of schizencephaly with polymicrogyria. *Ideggyogy Sz.* 2007;60(1-2):56-60.
PMid:17432096
6. Battaglia G, Granata T. Schizencephaly. In: Barth PG (ed). *Disorders of Neuronal Migration*. London: Mac Keith Press 2003;127-134.
7. Szabó N, Gyurgyinka G, Kóbor J, Bereg E, Túri S, Sztriha L. Epidemiology and clinical spectrum of schizencephaly in south-eastern Hungary. *Child Neurol.* 2010;25(11):1335-39.
<http://dx.doi.org/10.1177/0883073810364854>
PMid:20357239
8. Curry CJ, Lammer EJ, Nelson V, Shaw GM. Schizencephaly: heterogeneous etiologies in a population of 4 million California births. *Am J Med Genet A* 2005;137:181-9.
<http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.30862>
PMid:16059942
9. Kopyta I, Jamroz E, Marszał E, Kluczevska E. Schizencephaly-clinical and radiological presentation of pediatric patients. *Wiad Lek* 2006;59(7-8):471-6.
PMid:17209341
10. Granata E, Caccia C, Setola V, Taroni F, Battaglia G. Schizencephaly: clinical spectrum, epilepsy, and pathogenesis. *J Child Neurol* 2005;20(4):313-8.
<http://dx.doi.org/10.1177/08830738050200040801>
PMid:15921232

Otuz haftalık prematüre bir olguda gelişen rezistan atelektazide rhDNase kullanımı

Use of rhDNase in a 30-week premature baby with resistant atelectasis

Midhat KUŞKAYA

Özel Avrupa Şafak Hastanesi, İstanbul

ÖZET

Atelekazi, akciğerin tamamı veya bir parçasının kollabe olması olarak tanımlanır. Bu durum, genellikle birçok akciğer ya da göğüs hastalıkları ile birlikte ve altta yatan hastalığın belirtileri ile birlikte belirgin hale gelir. Mukus plaklarında oldukça fazla miktarda deoksi ribonükleik asit (DNA) bulunur. Rekombinan insan DNase'ı (rhDNase) mukustaki ekstraselüler DNA'yı parçalayarak, mukusu yapışkan ve koyu bir jelden akışkan sıvıya çevirir. Yenidoğanlarda dirençli atelektazilerdeki geleneksel tedavi yöntemlerinin yetersizliği, güvenli ve etkin yeni tedavi yöntemleri arayışına neden olmuştur. Bu makalede 30. gestasyon haftasında doğan ve yatışının 15. gününde atelektazi tespit edilen, dirençli atelektazisi nedeniyle inhale rhDNase ile tedavisi yapılan bir olgu ele alınarak, prematüre bebeklerde rhDNase kullanımının tartışılması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Atelektazi, rhDNase, yenidoğan, prematüre

ABSTRACT

Atelectasis is defined as partial or complete collapse of one lung. This condition generally accompanies many lung or chest diseases, and becomes manifest with the symptoms of the underlying disease. Mucous plugs contain a lot of deoxyribonucleic acid (DNA). Recombinant human DNase (rhDNase) liquefies the extracellular deoxyribonucleic acid (DNA) in mucous plugs and transforms it from a viscous gel to a flowing liquid. Limited therapeutic options in newborns with resistant atelectasis created the need for a new treatment which would be safe and effective. In this article, a 30-week premature baby who was diagnosed as atelectasis and hospitalized 15th day after birth and treated with a non-invasive nebulized rhDNase is presented, and discussion of rhDNase treatment in newborns is aimed.

Key words: Atelectasis, rhDNase, newborn, premature

Alındığı tarih: 07.03.2012

Kabul tarihi: 05.04.2012

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Midhat Kuşkaya,
Maden Mah. Boğaziçi Cad. Efsun Sok. No:10,
Sarıyer-34450-İstanbul
e-mail: mithatkuskaya@mynet.com

GİRİŞ

Atelektazi, hava yollarının yetersiz ekspansiyonu nedeniyle akciğer parankiminde hacim kaybı olmasıdır. Atelektazi nedeniyle kanın oksijenlenmesi azalmış, enfeksiyonlara yatkınlık artmıştır.

Koyu ve akışkan olmayan mukus plaklarının hava yollarını tamamen tıkaması yenidoğan yoğun bakım-

larında tedavi güçlüğü yaratan önemli bir sorundur. Pulmoner enfeksiyonlar veya diğer solunum yolları hastalıkları sonucu oluşan inflamasyon sırasında nötröfillerin hava yollarına invazyonu, ayrıca proteolitik enzimler ve oksidan maddeler mukus plaklarının oluşmasına neden olur. Dejenere olmuş nötrofillerdeki DNA molekülleri, mukusun daha koyu ve akışkan olmayan bir hale gelmesine önemli ölçüde katkıda

bulunur ⁽¹⁾.

Rekombinan insan DNase'ı (rhDNase) mukustaki ekstraselüler DNA'yı parçalayarak sulandırır ve onu yapışkan bir jelden akışkan sıvıya çevirir. Son yıllarda nebül formdaki ve inhalasyon yoluyla uygulanan rhDNase, yoğun bakım ünitelerinde başta kistik fibrosis olgular olmak üzere, diğer solunum sistemi hastalıklarında da kullanılan bir tedavi yöntemi olmuştur ^(2,3).

Yenidoğanlarda ve özellikle prematüre olgularda, dirençli atelektazilerdeki geleneksel tedavi seçeneklerinin yetersizliği, güvenli ve etkin yeni tedavi yöntemleri arayışına neden olmuştur. Yenidoğan atelektazilerinde rhDNase kullanımı, bu yeni yaklaşımlardan bir tanesidir.

Prematüre olgumuz, çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğan ve RDS tanıları ile izlendi. İzlem sırasında 10 gün mekanik ventilasyon tedavisi aldıktan sonra, postekstübasyon 5. gününde atelektazi gelişti. Geleneksel yöntemlere yanıt alınamayan hastaya, rhDNase inhalasyon yoluyla kullanıldı. Bu makalenin amacı, yenidoğan bebeklerin izlemi sırasında dirençli atelektazi geliştiğinde; geleneksel yöntemlere yanıtsız olgularda, invaziv olmayan yöntemle inhalasyon yoluyla verilebilen ve tedavi başarı oranı yüksek olan rhDNase tedavisinin tartışılmasıdır.

OLGU SUNUMU

Hastamız 35 yaşındaki annenin 4. gebeliğinden 30. gebelik haftasında. 790 gr ağırlığında sezaryen ile erkek ve ikiz eşi olarak doğdu. Doğduktan hemen sonra başlayan solunum sıkıntısı ve çekilmeli solunum nedeniyle endotrakeal entübe edilerek SIMV modunda ventile edilmeye başlandı. Hastanın akciğer grafisinde tip 3 RDS bulguları olması üzerine sürfaktan uygulandı. Altı saat sonra çekilen kontrol akciğer grafisinde RDS bulgularının gerilediği görüldü. Sürfaktan dozu yinelenmedi. İlk yatış grafi bulgularında atelektazi görülmedi. Hastaya mekanik ventilasyon uygulandığı dönemde ampisilin ve amikasin ikili antibiyoterapi başlandı. Alınan hemokültürde ve

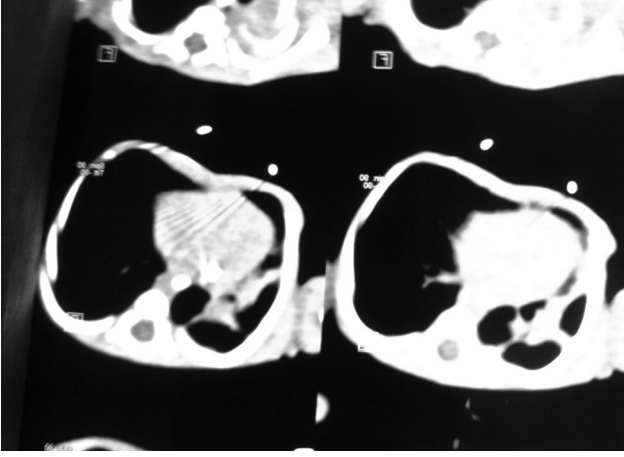
diğer kültürlerinde üreme olmadı. Yedinci günde antibiyoterapi kesildi. Mekanik ventilasyon tedavisi sonrası ekstübe edildikten sonra 48 saat Nazal CPAP tedavisi aldı. Bu dönemde çekilen akciğer grafilerinde atelektazi bulgusu görülmedi.

Hastanın prenatal düzenli izlemlerinde patolojik bulgu saptanmamıştı. Mekanik ventilasyon tedavisi sonlandırıldıktan 5 gün sonra (hastanın doğum sonrası 15. gününde), başlık ile oksijen tedavisi alırken sağ akciğer oskültasyonunda solunum seslerinin alınmadığı saptandı. Çekilen akciğer grafisinde sağ akciğerde total atelektazi, mediastande sağa şift ve solda havalanma artışı gözlemlendi (Resim 1).

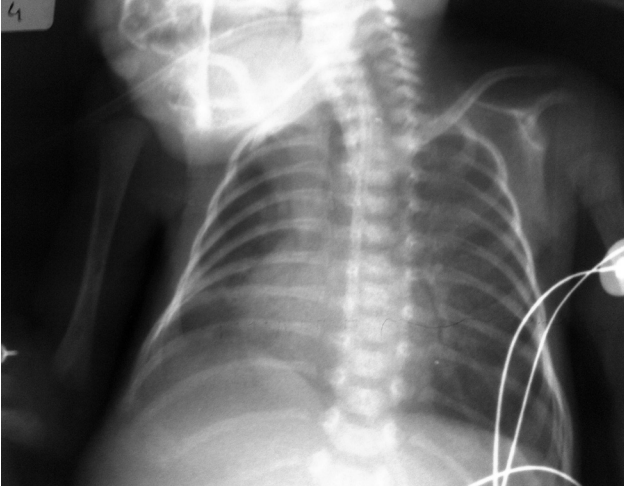


Resim 1. Sağ akciğerde total atelektazi.

Bebeğin takipnesinin ve subkostal çekilmelerinin olduğu gözlemlendi. Hastaya geleneksel atelektazi tedavisi olarak ikili antibiyoterapi, parenteral sıvı tedavisi, postural drenaj, fizyoterapi, salbutamol ve N-Asetil sistein nebülizasyonla verilmeye başlandı. Hastaya derin trakeal aspirasyon uygulandı. Hastanın bu dönemde alınan infeksiyon yönünden laboratuvar değerlerinde CRP: negatif, lökosit: 7800/mm³, periferik yaymada PNL: %32 Lenfosit: % 68 olarak değerlendirildi. Hemokültürde üreme olmadı. Çekilen akciğer grafilerinde pnömoni bulgularına rastlanmadı. Hastaya ampisilin ve sefotaksim olarak ikili antibiyoterapi başlandı. Hastaya önce nazal IMV ile non-invaziv mekanik ventilasyon uygulandı. Kırk

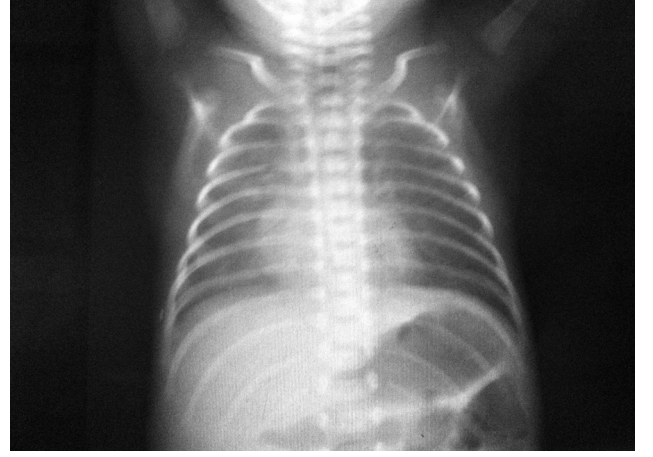


Resim 2. Sağ akciğerde oluşan atelektazinin tomografik görüntüsü.



Resim 3. 2 günlük tedavi sonrası sağ akciğerde olan atelektazik bölgenin kısmi iyileşmiş görünümü.

sekizinci saatte çekilen kontrol akciğer grafisinde sağdaki total atelektazide değişiklik olmadığı görüldü. Hasta yine entübe edilerek SIMV modunda mekanik ventilasyon tedavisine devam edildi. Yine derin trakeal aspirasyon uygulandı. Hastanın günlük yapılan kontrol akciğer grafilerinde atelektazi bulgularında gerileme olmaması üzerine hasta ekstübe edilerek başlık ile oksijen tedavisine geçildi. Olası konjenital akciğer parankim hastalıklarını ekarte etmek için çekilen toraks tomografisinde; sağda tıkanmış sağ ana bronşa bağlı sağ total atelektazi, mediasten ve trakeanın sağa çekilmiş olması ve solda havalanma artışı dışında başka bir patolojik bulgu görülmedi (Resim 2).



Resim 4. 4 günlük tedavi sonrası tam iyileşme sonucu bilateral normal akciğer grafisi.

Uygulanan geleneksel tedavi yöntemleri ile kliniğinde ve radyolojik bulgularında düzelme olmayan, atelektazisi açılmayan hastaya, rhDNase günlük iki saat arayla 1.25 mg iki doz, her doz 15 dk'da bitecek şekilde ayarlanarak, inhalasyon tedavisi olarak uygulandı. İkinci uygulamadan sonra hastaya postural drenaj yapıldı ve pozisyon verildi. İkinci günde çekilen kontrol akciğer grafisinde hastanın atelektazisinde gerileme olduğu ancak tam düzelme sağlanamadığı görüldü (Resim 3).

Bunun üzerine tedavi 2 gün daha sürdürüldü. Toplam 4 gün rhDNase tedavisi alan hastanın atelektazisi tamamen açıldı (Resim 4).

Hastanın izlemlerinde ve aralıklı çekilen kontrol akciğer grafilerinde atelektazi bulguları yinelemedi. Hastanın taburcu edildikten sonraki izlemlerinde de atelektazi bulguları görülmedi. Halen poliklinik kontrollerine devam edilmektedir.

TARTIŞMA

Kistik fibrosisli hastalarda, rhDNase uzun yıllardır başarı ile uygulanan bir tedavidir ^(2,3). Visköz mukus plaklarını hidrolize ederek akışkan bir jel haline dönüştürmektedir. Yoğun kıvamlı akciğer sekresyonları solunum yetmezliği olan yenidoğanlarda sık gözlenen bir klinik durumdur. Yenidoğanda mukus plakları oluşumu; akciğer infeksiyonu, uzamış mekanik ventilasyon, respitauvar distress sendromu gibi

nedenlerle oluşmaktadır. Bu mukus birikiminin neden olduğu atelektazilerde antibiyoterapi, mukolitik tedavi, göğüs fizyoterapisi veya inhaler bronkodilatatörlerle tedavi her zaman etkili olamamaktadır. Bu gibi durumlarda rhDNase ile yapılan tedavinin erişkinlerde ve çocuklarda atelektazik alanların açılmasını sağlamada etkili olduğu bildirilmiştir ⁽⁴⁻⁶⁾. rhDNase kistik fibrozisli erişkinlerde ve çocuklarda güvenli ve etkin olarak kullanılmaktadır. Bunun yanında son yıllarda RSV bronşioliti, bronkopulmoner displazi gibi diğer solunum yolu hastalıklarında da kullanıldığına yönelik çalışmalar artarak devam etmektedir ⁽⁵⁾.

Küpeli ve ark. ⁽⁶⁾ 29. gebelik haftasında doğan prematüre bir bebeğe rhDNase tedavisini inhaler olarak uygulamışlar ve uygulama sonunda mukus plaklarının akışkan sıvı hale geldiğini ancak sık aspirasyon yapılmasına rağmen tekrar oluşan fazla miktardaki sekresyonun atelektazik alanların yinelemesine yol açtığını bildirmişlerdir.

Ülkemizde yapılmış olan bir çalışmada; Erdeve ve ark. ⁽⁷⁾ 12 prematüre olguya rhDNase tedavisi uygulamış ve olguları klinik ve radyolojik olarak tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada 12 olgunun 10'unda (%83) hızlı klinik ve radyolojik düzelme bildirilmiştir. Aynı makalede 3 günlük nebül tedavisine yanıt alınamayan iki olguda ise endotrakeal uygulama ile düzelme sağlandığı belirtilmiştir.

Yine Erdeve ve ark. ⁽⁸⁾ 3 günlük term bir bebekte oluşan atelektaziyi önce geleneksel yöntemlerle tedavi ettiklerini, tedavi sonrası düzelme olmayan olguya 3 günlük rhDNase tedavisi uygulanması sonucu sol akciğerde gelişen atelektazinin tamamen düzeldiğini bildirmişlerdir.

Hendriks ve ark. ⁽⁹⁾, kistik fibrosis olmayan çocuklarda rhDNase tedavisinin etkinliğini göstermek için yaptıkları çalışmada, RSV bronşioliti sonucu atelektazi gelişen düzeltilmiş yaşları 6 ve 7 ay olan iki prematüre olguya günde iki kez 2,5 mg rhDNase tedavisini endotrakeal tüpten uygulamış; uygulama sonrası hidrolize olan mukus plaklarının oluşturduğu geçici oksijen saturasyonu düşmesi dışında, herhangi

bir yan etki olmadığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada adenovirüs enfeksiyonu sonucu atelektazik alanlar oluşan 6 aylık bir başka olguya da aynı tedaviyi uygulamışlardır. Tedavi sonrası bu hastalarda atelektazinin tamamen açıldığı ifade edilmiştir.

Bu çalışmada 25 hastanın 17'sinde (% 68) atelektazinin açıldığını göstermişlerdir.

Riethmueller ve ark. ⁽¹⁰⁾, pediatrik yoğun bakım ünitesinde, 46 kistik fibrosis dışı nedenle tedavi gören hastaya, intratrakeal rhDNase tedavisi vermişlerdir. Radyolojik, klinik ve inflamatuvar belirleyici ölçümleri yaparak hastalarını değerlendirmişler, geleneksel tedavi seçeneklerine göre daha etkin bir tedavi yöntemi olduğunu bildirmişlerdir.

Olgumuzda uygulanan tedavi dozu iki saat arayla 1.25 mg 15 dk.'da inhalasyon tedavisi olarak uygulandı. İkinci uygulamadan sonra hastaya postural drenaj yapıldı ve fizyoterapi uygulandı. Olgumuzda 4 günlük tedavi ile tam açılma sağlandı. Olgumuzda ilaca bağlı herhangi bir yan etki görülmedi.

rhDNase'nin ses değişikliği, larenjit, farenjit, pulmoner kanama, dispepsi, yüzde ödem ve uygulama sonrası geçici oksijen saturasyonu düşmesi gibi çeşitli yan etkileri vardır. Tatlı ve ark. ⁽¹¹⁾ prematüre bir bebekte rhDNase tedavisi sonucu pulmoner hemoraji gelişen bir olgu bildirmiştir. Pulmoner hemoraji gelişiminin olası nedeni olarak, sekresyonlar içindeki artmış elastaz aktivitesi gösterilmiştir.

Sağ total atelektazinin tedavi sonrası tamamen açılmış olması, ilacın herhangi bir yan etkisinin görülmemesi, literatürde bildirilen olgular ile birleştirildiğinde, inhaler yoldan kullanılan rhDNase tedavisinin, prematüre doğan bebeklerde geleneksel tedavi yöntemlerine yanıt alınamayan hastalarda iyi bir alternatif tedavi olduğunu düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Peroni DG, Boner AL. Atelectasis: Mechanisms, diagnosis and management. *Pediatr Res* 2000;1:274-8. <http://dx.doi.org/10.1053/prrv.2000.0059> PMID:12531090
2. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations on respiratory symptoms and pulmonary function in patients with

- cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1994;331:637-42.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199409083311003>
PMid:7503821
3. Harms HK, Matouk E, Tounier G, Hardt HVD, Weller PH, Romano L. Multicenter open-label study of recombinant human DNase in cystic fibrosis patients with moderate lung disease. *Ped Pulmonol* 1998;26:155-61.
[http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0496\(199809\)26:3<155::AID-PPUL1>3.0.CO;2-K](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1099-0496(199809)26:3<155::AID-PPUL1>3.0.CO;2-K)
 4. Berge MT, Wiel E, Tiddens HA. DNase in stable cystic fibrosis infants: a pilot study. *J Cyst Fibros* 2003;2:183-8.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1569-1993\(03\)00090-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1569-1993(03)00090-0)
 5. Boogaard R, Smit F, Schornagel R. Recombinant human deoxyribonuclease in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Chest* 2007;131:788-95.
<http://dx.doi.org/10.1378/chest.06-2282>
PMid:17356094
 6. Kupeli S, Teksam O, Dogru D. Use of recombinant human DNase in a premature infant with recurrent atelectasis. *Pediatr Int* 2003;45:584-6.
PMid:14521538
 7. Erdeve O, Uras N, Atasay B. Efficacy and safety of nebulized recombinant human DNase as rescue treatment for persistent atelectasis in newborns: case-series. *J Croat Med* 2007;48:139-44.
 8. Erdeve Ö, Akın O, Caner İ. Erken neonatal atelektazide kurtarıcı rhDNase tedavisi: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2008;61:96-9.
 9. Hendriks T, de Hoog M, Lequin MH. DNase and atelectasis in noncystic fibrosis pediatric patients. *Crit Care* 2005;9:351-6.
<http://dx.doi.org/10.1186/cc3544>
PMid:16137347 PMCID:1269442
 10. Riethmueller J, Kumpf M, Borth-Bruhns T. Clinical and in Vitro Effect of Dornase Alfa in Mechanically Ventilated Pediatric Non-Cystic Fibrosis Patients with Atelectasis. *Cell Physio Biochemis* 2009;23:205-10.
<http://dx.doi.org/10.1159/000204109>
PMid:19255515
 11. Tatlı MM, Kumral A, Duman N. Pulmonary Hemorrhage after RhDNase Treatment in a Preterm Infant with Chronic Lung Disease. *International Pediatrics* 2004;19:234-6.