ISSN 2146-2372
e-ISSN 1309-9566

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

Aralık / December 2012 Cilt / Volume 2 Sayı / Number 3

Editörler (Editors)
Doç. Dr. Ceyhun DİZDARER - Doç. Dr. Gülden DİNİZ - Doç. Dr. İlker DEVRİM

Yardımcı Editörler (Associate editors)
Uz. Dr. İlker GÜNAY - Doç. Dr. Özlem BEKEM SOYLU - Doç. Dr. Aycan ÜNALP

YAYIN KURULU (EDITORIAL BOARD)

Doç. Dr. Hasan AĞIN
Prof. Dr. Safiye AKTAŞ
Uz. Dr. Serdar ALTINÖZ
Uz. Dr. Hurşit APA
Doç. Dr. Füsun ATLIHAN
Uz. Dr. Özlem BAĞ
Doç. Dr. Demet CAN
Uz. Dr. Şükrü CANGAR
Uz. Dr. Şebnem ÇALKAVUR
Uz. Dr. Bengü DEMİRAĞ
Doç. Dr. Ferah GENEL
Uz. Dr. Pamir GÜLEZ
Uz. Dr. Murat HIZARCIOĞLU
Doç. Dr. Münevver HOŞGÖR
Uz. Dr. Rana İŞGÜDER
Doç. Dr. İrfan KARACA
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. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Alsancak, İzmir

http://www.buch.gov.tr - dergi@buch.gov.tr

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

Yayınlayan Kuruluş: LOGOS YAYINCILIK TİC. A.Ş.
Yıldız Posta Cad. Sinan Apt. No. 36 D. 66/67 34349 Gayrettepe-İstanbul
Tel: (0212) 288 05 41 - (0212) 288 50 22 **Fax:** (0212) 211 61 85
www.logos.com.tr logos@logos.com.tr

Yılda üç kez yayımlanır
(Published three times a year)

Yayın Türü: Yaygın Süreli
Baskı Yeri/Matbaa: 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)

Prof. Dr. Mustafa Bak
Uz. Dr. Nuri Bayram
Doç. Dr. İlker Devrim
Doç. Dr. A. Gülden Diniz Ünlü
Prof. Dr. Hülya Ellidokuz
Doç. Dr. Ferah Genel
Doç. Dr. Sema Kalkan Uçar
Prof. Dr. Semra Kurul
Prof. Dr. Nilgün Kültursay
Uz. Dr. Timur Meşe
Doç. Dr. Alpay Özbek
Uz. Dr. Aysel Öztürk
Prof. Dr. Nejat Osman Sarıosmanoğlu
Prof. Dr. Süheyla Sürücüoğlu
Prof. Dr. Hasan Tekgül
Doç. Dr. Hasan Tezer
Uz. Dr. Ayşen Türedi
Prof. Dr. Nurettin Ünal
Doç. Dr. Aycan Ünalp
Doç. Dr. Önder Yavaşcan
Doç. Dr. Mehmet Yalaz

DANIŞMA KURULU (ADVISORY BOARD)

Prof. Dr. Cezmi AKKIN
Prof. Dr. Safiye AKTAŞ
Doç. Dr. Murat ANIL
Doç. Dr. Sertaç ARSLANOĞLU
Doç. Dr. Suna ASİLSOY
Uz. Dr. Berna ATABAY
Doç. Dr. Füsun ATLIHAN
Prof. 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. Şükrü CANGAR
Doç. Dr. Şebnem ÇALKAVUR
Prof. Dr. Nazan ÇETİNGÜL
Prof. Dr. Salih ÇETİNKURŞUN
Prof. Dr. Mahmut ÇOKER
Prof. Dr. Esen DEMİR
Prof. Dr. Sergülen DERVİŞOĞLU
Doç. Dr. İlker DEVRİM
Doç. Dr. A. Gülden DİNİZ ÜNLÜ
Doç. Dr. Ceyhun DİZDARER
Doç. Dr. Nuray DUMAN
Uz. Dr. Çiğdem ECEVİT
Prof. Dr. Hülya ELLİDOKUZ
Doç. Dr. Ayşe ERBAY
Prof. Dr. Derya ERÇAL
Prof. Dr. Yusuf ERŞAHİN
Prof. Dr. Betül ERSOY
Prof. Dr. Erhan ESER
Doç. Dr. Ferah GENEL
Doç. Dr. Türkan GÜNAY
Uz. Dr. Murat HIZARCIOĞLU
Doç. Dr. Münevver HOŞGÖR
Prof. Dr. Gülersu İRKEN
Doç. Dr. Sema KALKAN UÇAR
Prof. Dr. Savaş KANSOY
Doç. Dr. İrfan KARACA
Uz. Dr. Aytaç KARKINER
Uz. Dr. Şule KARKINER
Prof. Dr. Salih KAVUKÇU
Uz. Dr. Ertan KAYSERİLİ
Prof. Dr. Nilgün KÜLTÜRSAY
Prof. Dr. Semra KURUL
Uz. Dr. Rebii KURULTAY
Prof. Dr. Tezer KUTLUK
Uz. Dr. Timur MEŞE
Prof. Dr. Erol MİR
Prof. Dr. Sevgi MİR
Prof. Dr. Nazmi NARİN
Prof. Dr. Nur OLGUN
Prof. Dr. Mustafa OLGUNER
Uz. Dr. Özgür OLUKMAN
Prof. Dr. Resmiye ORAL
Doç. Dr. Ragıp ORTAÇ
Uz. Dr. Yeşim OYMAK
Prof. Dr. Hale ÖREN
Doç. Dr. Alpay ÖZBEK
Doç. Dr. Aylin ÖZBEK
Uz. Dr. Erhan ÖZBEK
Prof. Dr. Erdener ÖZER
Doç. Dr. Esra ÖZER
Prof. Dr. Nuray ÖZGÜLNAR
Prof. Dr. Ferda ÖZKINAY
Uz. Dr. Aysel ÖZTÜRK
Prof. Dr. Meral SAKIZLI
Prof. Dr. Osman Nejat SARIOSMANOĞLU
Uz. Dr. Arzu ŞENCAN
Prof. Dr. Aydın ŞENCAN
Doç. Dr. Erkin SERDAROĞLU
Doç. Dr. Gül SERDAROĞLU
Prof. Dr. Oğuz SÖYLEMEZOĞLU
Prof. Dr. Suheyla SURUCUOGLU
Doç. Dr. Nermin TANSUĞ
Prof. Dr. Vedide TAVLI
Prof. Dr. Hasan TEKGÜL
Uz. Dr. Günyüz TEMİR
Doç. Dr. Hasan TEZER
Prof. Dr. Haluk TOPALOĞLU
Uz. Dr. Hülya TOSUN YILDIRIM
Uz. Dr. Ayşen TÜREDİ
Doç. Dr. Zülal ÜLGER
Prof. Dr. Nurettin ÜNAL
Doç. Dr. Aycan ÜNALP
Doç. Dr. Canan VERGİN
Prof. Dr. Raşit Vural YAĞCI
Doç. Dr. Mehmet YALAZ
Doç. Dr. Önder YAVAŞCAN
Uz. Dr. Gürol YENDUR

İÇİNDEKİLER

Klinik Araştırmalar / Clinical Investigations

The role of iron deficiency in children with attention deficit/hpyperactivity disorder
Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan çocuklarda demir eksikliğinin rolü
H. OĞRAĞ, Ö. BAĞ, A. KUTLU, A. ÖZTÜRK **127-130**

Çocukluk çağı tularemi hastalarının değerlendirilmesi
The evaluation of pediatric patients with tularemia
Ö. CEYLAN, M. KÖSE, M.K. ÖZTÜRK **131-136**

Hakkari ilinde tifo salgını - Mart 2007: Etkilenen pediatrik olguların değerlendirilmesi
Typhoid epidemic in Hakkari - March 2007: Evaluation of affected pediatric patients
R. ÖZDEMİR, E. KAYATAŞ **137-140**

Yenidoğan servisinde izlenen doğumsal kalp hastalığı olanların retrospektif değerlendirilmesi
Retrospective evaluation of patients with congenital heart disease monitored in the neonatology department
G. BULUT, Ş. BALLI, F. ATLIHAN, T. MEŞE, Ş. ÇALKAVUR, Ö. OLUKMAN **141-147**

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde vankomisine dirençli enterokok kolonizasyonu yönetimi: Bir salgından çıkarılan dersler
Management of vancomycin-resistant enterococci colonization in a neonatal intensive care unit: Lessons from an outbreak
F. KAYA KILIÇ, Ş. ÇALKAVUR, Ö. OLUKMAN, G. ERCAN, Y. ORUÇ, D. ÖZKÖK, D. OKUR, G. GÜLFİDAN, İ. DEVRİM, F. ATLIHAN **148-153**

Neonatal varisella deneyimlerimiz
Our experience in neonatal varicella
Ş. KESKİN GÖZMEN, H. APA, İ. GÜNAY, E. ÖZBEK, F. GENEL, S.N. BAYRAM, İ. DEVRİM **154-160**

İnsüline bağımlı diabetes mellitusta renal tutulumun erken belirlenmesi
Early detection of renal impairment in patients with insulin dependent diabetes mellitus
H. APA, C. DİZDARER **161-169**

Olgu Sunumları / Case Reports

Çocukluk çağının ender kronik ilerleyici lökoensefalopatisi: Kaybolan beyaz cevher hastalıklı iki yenidoğan olgusu
A rare chronic progressive leukoencephalopathy of childhood: Two newborn cases with vanishing white matter disease
Ö. OLUKMAN, Ş. ÇALKAVUR, F. KAYA KILIÇ, D. OKUR, F. ATLIHAN, A. ÜNALP **170-176**

Ailesel hipokalemik periyodik paralizi: Olgu sunumu
Familial hypokalemic periodic paralysis: A case report
Z. SERAP ARICI, S.Ş. KÖSE, F. ÖZGÖNÜL, Ö. YAVAŞCAN, N. AKSU **177-181**

İÇİNDEKİLER (devam)

Kocher-Debre-Semelaigne sendromu: Bir olgu sunumu
Kocher-Debre-Semelaigne syndrome: A case report
S. AYDIN, A. ÜNALP, G. DİNİZ, C. DİZDARER, N. ÜNAL **182-186**

EBV infeksiyonuna eşlik eden serebral hematom: Olgu sunumu
Cerebral hematoma associated with EBV infection: Case report
E. BAYRAM, Y. TOPÇU, G. AKINCI, H. ÇAKMAKÇI, S. HIZ KURUL **187-190**

Sütçocukluğu döneminde solunum sıkıntısının ender bir nedeni: Sağ arkus aorta anomalisi
An uncommon cause of respiratory distress in infancy: Right aortic arch anomaly
M. DOĞRU, T. GİNİŞ, İ. BOSTANCI **191-193**

Dyke-Davidoff-Masson sendromu: Bir olgu sunumu
Dyke-Davidoff-Masson syndrome: A case report
H. TURAN, A. ÜNALP, E. KANIK TOPRAK, N. ÜNAL **194-197**

Editöre Mektup / Letter to the Editor
Protracted febrile myalgia syndrome in a children with familial mediterranean fever
Ailesel akdeniz ateşi olan bir çocukta uzamış febril miyalji sendromu
H. APA, M. TORUN BAYRAM **198-199**

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2012; 2(3):127-130
doi:10.5222/buchd.2012.127

Klinik Araştırma

The role of iron deficiency in children with attention deficit/hpyperactivity disorder

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan çocuklarda demir eksikliğinin rolü

Hamdi OĞRAĞ, Özlem BAĞ, Ayşe KUTLU, Aysel ÖZTÜRK

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

ABSTRACT

Objective: Attention Deficit-Hyperactivity Disorder is a common neurobiological syndrome of the childhood. Iron deficiency is suggested to be an etiologic factor of Attention Deficit-Hyperactivity Disorder because of its role in the dopamine metabolism. The objective of this study is to evaluate iron deficiency in patients with Attention Deficit-Hyperactivity Disorder in comparison with healty children and to predict the severity of the symptoms on admission with reference to serum ferritin levels.
Methods: Fifty children with Attention Deficit- Hyperactivity Disorder and fifty age and sex-matched control subjects were evaluated. Ferritin levels in both groups and their relationship with DSM-4 score were investigated.
Results: The mean serum ferritin level in the patient group was 27±13.2 ng/ml which was significantly lower than the control group with a mean value of 41±26 ng/ml. In Attention Deficit-Hyperactivity Disorder group, serum ferritin levels did not correlate with the score of the disease described in DSM-4 (r=0.09; p>0.05).
Conclusion: In conclusion, iron deficiency is an etiologic factor in Attention Deficit-Hyperactivity Disorder but the severity of the symptoms on admission did not correlate with serum ferritin levels.

Key words: Attention deficit, hyperactivity disorder, children, ferritin

ÖZET

Amaç: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, çocukluk çağında sık görülen bir nörobiyolojik sendromdur. Demir eksikliğinin, demirin dopamin metabolizmasındaki rolü nedeniyle dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda etyolojik faktör olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan çocuklarda demir eksikliğinin etyolojide rolünü araştırmak ve serum ferritin düzeylerinin başvuru semptomlarının ağırlığını belirlemede değeri olup olmadığını saptamaktır.
Yöntemler: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan 50 çocuk çalışma grubu, yaş ve cinsiyet uyumlu 50 çocuk da kontrol grubu olarak alındı. Her iki grupta ölçülen serum ferritin düzeylerinin DSM-4 skoru ile ilişkisi değerlendirildi.
Bulgular: Hasta grubunun ortalama ferritin düzeyi 27±13,2 ng/ml ile kontrol grubunun 41±26 ng/ml ortalama ferritin düzeyinden belirgin olarak düşük saptandı. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu grubunda serum ferritin düzeyleri, DSM-4'te tanımlanan hastalık skoru ile korele bulunmadı (r=0.09; p>0.05).
Sonuç: Sonuç olarak demir eksikliği, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda etyolojik bir faktör olarak saptandı ancak semptomların ciddiyetinin ferritin düzeyinin düşüklüğü ile korele olmadığı düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu, çocuklar, ferritin

Alındığı tarih: 05.08.2012
Kabul tarihi: 29.08.2012

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Özlem Bağ, 1374 Sok. No: 11, Alsancak-35210-İzmir
e-mail: bagozlem78@yahoo.com

INTRODUCTION

Attention Deficit-Hyperactivity Disorder (ADHD) is a neurobiological syndrome affecting an estimated 5%-10% of school-aged children [1]. The disorder is characterized by overactivity, inattention, impulsivity and altered executive functions [2]. As the patients with ADHD have increased potential of dopamine transporter protein [3] and genetic polymorphisms in dopamine receptor [4], dopamine is supposed to be the main neurotransmitter involving in the ethiopathogenesis of ADHD. Iron is a cofactor of dopamine synthesis so iron deficiency may be one of the factors in the etiology of the disorder [5]. The aim of this study is to investigate the role of iron deficiency as an etiological factor in ADHD and predict the impact of iron deficiency in children diagnosed with ADHD.

PATIENTS and METHODS

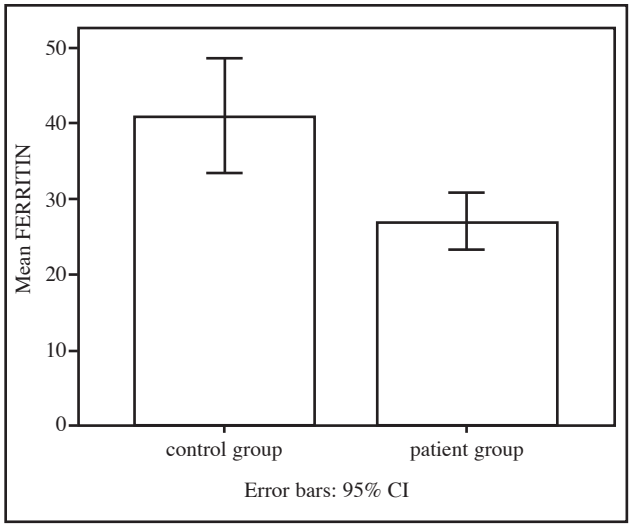
Children admitted to our child and adolescent psychiatry policlinics with symptoms of ADHD between April 2009 and September 2009 were evaluated for this study. The children and their families were interviewed by the same child and adolescent psychiatrist and totally 41 questions defined in DSM-4 criteria were asked which inquired inattention, hyperactivity and impulsivity, oppositional disorder and behavioral disorders. The families' answers were classified as 'there is no problem: 0; a little problem: 1; some problems: 2; much problem :3'. Each criterion was considered positive if there was at least some associated problems (class 2 and 3).

Children meeting 6 criteria of 9 in inattention, 6 criteria of 9 in hyperactivity and impulsivity were diagnosed as compound type ADHD according to DSM-4 criteria [2].

Children diagnosed with compound type ADHD were evaluated as the study group. The children with mental retardation, additional mood and anxiety disorders, acute and chronic illnesses and those using iron supplements for last three months were excluded. Age and sex matched healthy children were evaluated as the control group following obtaining local ethics committee approval and consent of the families. Whole blood cell counts, serum iron and ferritin levels were assessed in venous blood samples drawn between 09.00 am and 11.00 am. Hemogram and serum iron levels were measured by Symex XT 2000, and Beckman Coulter Sycnhron LX autoanalyzers, respectively. Serum ferritin levels were measured with electrochemiluminesance method by Roche Elecys E170 modular analytic immunoanalyser. Reference ranges were 22-184 μg/dl for serum iron and 7-140 ng/ml for ferritin levels, respectively. Reference ranges for hemoglobin, hematocrit, erythrocyte, leucocyte, platelet counts, iron and ferritin levels were based on the reference tables of 18th edition of Nelson's textbook of pediatrics [6]. Children with anemia, polycythemia, leucocytosis, leucopenia, thrombocytopenia, thrombocytosis and other hematological problems were excluded based on laboratory test results. Finally, 50 children with compound type ADHD and 50 age and sex matched children were evaluated for statistical analysis. Statistical analysis were performed by SPSS 16.0 for Windows using t test, Pearson χ^2 test and Mann Whitney test; $p<0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

In the ADHD group, patients' mean score described in DSM-4 was 17±3 and 16±3 for cases with inattention and hyperactivity-impulsivity, respectively. The mean values of hemoglobin, hematocrit, and also erythrocyte and leukocyte counts were similar in both groups. Serum iron levels were in normal ranges in both groups, so there was no significant difference ($p>0.05$). Serum ferritin levels were under normal ranges in 9 patients (18%) of ADHD group, while only 1 child's (2%) ferritin level in control group was lower than 7 ng/ml. The mean serum ferritin level of ADHD group was 27±13,2 ng/ml which was significantly lower than the control group with a



Sekil 1.

mean value of 41±26 ng/ml (Figure 1). In the ADHD group, serum ferritin levels were not correlated with the score of the disease described in DSM-4 (r=0.09; p>0.05).

DISCUSSION

The results of this study supports the previous studies indicating the effect of iron deficiency in the etiology of ADHD. But this is the first study to describe the relationship between serum ferritin levels and the score of DSM-4 criteria.

It was shown that iron is a coenzyme of tyrosine hydroxilase so it is associated with dopamine metabolism [5,7,8]. Among numerous experimental studies demonstrating behavioral alterations in iron deficient rats [9,10], Konofal et al [11] was the first to report a clinical study demonsrating low serum ferritin levels in children with ADHD. They also reported that serum ferritin levels were inversely correlated with the severity of the symptoms when evaluated with CPRS (Conners Parent Rating Scale). Recent studies showed that ferritin levels affect both CPRS and CTRS (Conners Teacher Rating Scale) and comorbidity of ADHD [12,13]. Juneja et al showed significant negative correlation between serum ferritin levels and oppositional subscore on Conners Rating Scale [14]. We aimed to predict the severity of the disease on admission according to serum ferritin levels without using any other rating scale during the follow-up period. We hypothesized that ferritin levels were inversely correlated with the score of DSM-4 criteria. But the results of our study did not support the presence of any correlation between ferritin levels and the severity of the symptoms on admission.

In conclusion, iron deficiency is an etiologic factor in ADHD and so, children presenting with symptoms of attention deficit, hyperactivity disorder may be firstly evaluated for iron deficiency before administering psycostimulant drugs. But serum ferritin levels can not be used as a laboratory marker to predict the severity of the symptoms on admission.

REFERENCES

1. Millichap JG. Etiologic Classification of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Pediatrics* 2008;121(2):e358-65. http://dx.doi.org/10.1542/peds.2007-1332 PMid:18245408
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
3. Doughtery DD, Bonab AA, Spencer TJ, Rauch SL, Madras BK, Fischman AJ. Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 1999;354:2132- 2133. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(99)04030-1
4. Faraone SV, Biedermann J, Weiffenbach B, et al. Dopamine D4 gene 7-repeat allele and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1999;156:768-770. PMid:10327912
5. Wigglesworth JM, Baum H. Iron dependent enzymes in the brain. In: Youdim MBH (ed) Brain Iron:neurochemical and behavioral aspects. Taylor and Francis, New York pp 1988: 25-66.
6. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Nelson Textbook of Pediatrics 18th Edition 2007; 2944-2949.
7. Beard J. Iron Deficiency Alters Brain Development and Functioning. *J Nutrition* 2003;133(suppl 1):1468-1472.
8. Halterman JS, Kaczorowski JM, Aligne CA, et al. Iron Deficiency and cognitive achievement among schoolaged children and adolescentes in the United States. *Pediatrics* 2001;107:1381-1386. http://dx.doi.org/10.1542/peds.107.6.1381 PMid:11389261
9. Beard JL, Erikson K, Jones BJ. Neurobehavioral analysis of developmental iron deficiency in rats. *Behav Brain Res* 2002;134:517-524. http://dx.doi.org/10.1016/S0166-4328(02)00092-X
10. Pinero DJ, Jones BJ, Beard JL. Functional alterations in the behaviour of rats in response to lactational iron deficiency. *J Nutr* 2001;131: 311-318.

PMid:11160552
11. Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, Mouren MC. Iron deficiency in children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Arch Ped Adolesc Med* 2004;158:1113-1115. http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.158.12.1113
12. Oner O, Oner P, Bozkurt OH, et al. Effects of zinc and ferritin levels on parent and teacher reported symptom scores in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Child Psychiatry Hum Dev* 2010;41:441-447. http://dx.doi.org/10.1007/s10578-010-0178-1
13. Oner P, Oner O. Relationship of ferritin to symptom ratings with Attention Deficit Hyperactivity disorder:effect of comorbidity. *Child Psychiatry Hum Dev* 2008;39:323-330. http://dx.doi.org/10.1007/s10578-007-0095-0 PMid:18165896
14. Juneja M, Jain R, Singh R, Mallika V. Iron deficiency in Indian children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Indian Pediatr* 2010;47(11):955-8. http://dx.doi.org/10.1007/s13312-010-0160-9 PMid:20453262

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2012; 2(3):131-136
doi:10.5222/buchd.2012.131

Klinik Araştırma

Çocukluk çağı tularemi hastalarının değerlendirilmesi

The evaluation of pediatric patients with tularemia

Özgür CEYLAN, Mehmet KÖSE, Mustafa Kürşad ÖZTÜRK

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri

ÖZET

Amaç: Tularemi, Francisella tularensis'in neden olduğu zoonotik bir infeksiyon hastalığıdır. Son yıllarda iklim değişikliklerine paralel olarak rezervuar ve vektör popülasyonu ve dağılımındaki değişiklikler ve tulareminin 2005 yılında bildirimi zorunlu hastalıklar listesinde yer alması sonucu farklı bölgelerden artan sayıda olguların bildirilmesiyle Türkiye'de F. Tularensisin endemik olduğu anlaşılmıştır. Tularemi tanısı konan 13 hastanın epidemiyolojik ve klinik özellikleri, tedaviye yanıtları sunulmuştur. Bu çalışmada tularemi semptomlarının başladığı zaman ile hastaneye başvuru arasında geçen sürenin prognoza etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.
Yöntemler: Çocuk infeksiyon polikliniğine 2009-2011 yılları arasında çeşitli nedenlerle başvuran ve tularemi tanısı konan 13 hasta prospektif olarak çalışmaya alındı. Hastaların epidemiyolojik özellikleri kaydedildi. Hastaların tanısı Hıfzıssıhha Enstitüsü Laboratuvarı'nda serolojik yöntemlerden mikroaglütinasyon testi kullanılarak konuldu. 1/160 ve üzerinde titreye sahip hastalar pozitif olarak kabul edildi.
Bulgular: On üç hastanın 6'sı kız 7'si erkekti. Medyan yaş 10 (6-14) idi. Başvuru yakınmaları en sık boyunda ve koltuk altında şişlik, boğaz ağrısı ve ateşti. On bir hastaya streptomisin 30 mg/kg/gün dozunda, 1 hastaya gentamisin 5 mg/kg/gün dozunda başlandı. Şikâyetlerin başlamasından sonraki ilk 7 gün içerisinde başvuran 5 hastada medyan tedavi süresinin 14 gün (7-20) olduğu ve komplikasyon gelişmediği tespit edildi. On dördüncü gün ve sonrası başvuran 8 olgunun medyan tedavi süresi 39 gündü (24-60).
Sonuç: Yedi gün içerisinde başvuran hastalarda tedavi süresi kısadır ve komplikasyon görülmemektedir. On dördüncü gün ve sonrası başvuran hastalarda ise komplikasyona sık rastlanmaktadır. Bu nedenle tonsillofarenjit veya lenfadenopati ayırıcı tanısı gerektiren hastalarla karşılaşıldığında, tularemi için endemik bölgede yaşama veya seyahat öyküsü alınmalı ve tularemiden şüphe edildiği takdirde hızlı bir şekilde tedavi başlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Çocukluk çağı, tularemi, prognoz

ABSTRACT

Objective: Tularemia is a zoonotic infectious disease which is caused by *Francisella tularensis*. In recent years, the changes in the population and distribution of reservoirs and vectors in parallel to the climatic changes and inclusion of tularemia in the list of diseases whose notification are compulsory since 2005 caused an increasing number of cases reported from different regions. As a result, it is understood that F. Tularensis is endemic in Turkey. In that study,13 children with tularemia are presented. The aim of the study is to determine the effects of elapsed time between the onset of symptoms and the admission to the hospital on prognosis.
Methods: Thirteen patients diagnosed with tularemia in Children Infection Polyclinic between the years of 2009 and 2011 were taken to the study. They were diagnosed by microagglutination test. The titers of 1/160 and more were accepted as positive.
Results: Six patients were female. The median age was 10 years (6-14 yrs). The most common complaints of patients were swellings of the neck and armpits, sore throat and fever. Streptomycin (30 mg/kg/day) was used for 11 patients and gentamicin (5 mg/kg/day) for 1 patient. The median treatment period was 14 days (7-20) for 5 patients who were admitted to the hospital within 7 days and no complications occurred. The median treatment period was calculated as 39 days (24-60) for 8 patients who are admitted to the hospital after 14 days.
Conclusions: The treatment period was short for the patients admitted to the hospital within 7 days after the beginning of complaints and any complications did not occur Therefore, when faced with patients who are required distinctive diagnosis of tonsillopharyngitis or lymphadenopathy, the history of living in endemic regions or not and travelling to those regions should be taken into consideration, and in suspect case of tularemia, the treatment should be applied immediately.

Key words: Childhood, tularemia, prognosis

Alındığı tarih: 06.07.2012
Kabul tarihi: 18.07.2012

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Özgür Ceylan, Erciyes Üniversitesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk İnfeksiyon Kliniği, Kayseri
e-mail: zgrceylan@yahoo.com.tr

GİRİŞ

Francisella tularensis, küçük, hareketsiz, pleomorfik, gram negatif bir kokobasildir. Dört alt türü mevcuttur. Bunlar Kuzey Amerika'da daha sık görülen ve daha ciddi infeksiyonlara yol açan *F.tularensis* biovar neartica (Tip A) ve ülkemizde, Asya ve Avrupa'da görülen, daha hafif formda infeksiyonlara yol açan *F.tularensis* biovar holarctica (Tip B)'dır. Diğer 2 alt tür ise; Eski Sovyetler Birliği'nin Orta Asya cumhuriyetlerinde görülen *F.tularensis* biovar mediasiatica ve Kuzey Amerika ve Avustralya'da görülen *F.tularensis* biovar novicida'dır. Diğer zoonotik hastalıklardan ayrı olarak birden fazla bulaş yolu mevcuttur. Cilt veya mukoz membranlardan bulaşma gerçekleşebilir. İnfekte kene ve sinek gibi vektörlerin ısırmasıyla, enfekte hayvan (tavşan, rodent) ve hayvan ürünlerinin-çıkartılarıyla (idrar, dışkı, kan) temas sonucu veya bu çıkartılarla kontamine olmuş su ve gıdaların tüketilmesiyle veya inhalasyon yoluyla bulaşma gerçekleşebilir [1]. Ülkemizde endemik olarak görülmektedir. Dünyada bulaşmanın en sık nedeni infekte keneler iken Türkiye'de en sık neden kontamine sulardır [3,4,10]. Bulaşma yolu, bakterinin virülansı ve konakçının immün durumuna göre 6 farklı klinik tabloya yol açan *F.tularensis*, ülkemizde en sık orofaringeal forma yol açarken, dünyada en sık ülseroglandüler form görülmektedir [3,10]. Hücre içi patojen olan *F.tularensis* etkilenen organlarda ve lenf nodlarında granülamatöz ve süpüratif inflamasyona yol açar. Tulareminin laboratuvar tanısında "altın standart" halen kültür yöntemidir. Fakat kültür duyarlılığının %25-62 arasında olması ve kültür işlemi için biyogüvenlik düzeyi-3 laboratuvar ortamına ve deneyimli personele gereksinim duyulması nedeniyle, son yıllarda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve diğer serolojik tanı yöntemleri önem kazanmıştır. Tularemi tanısı serolojik yöntemlerden mikroaglutinasyon yöntemi (MAT), enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ve immünokromotografi ile konabilir. MAT duyarlılığının %86,3, özgüllüğünün %94 olduğu belirtilmektedir ve MAT'den daha duyarlı bir yöntem olan ELISA'nın duyarlılığı bir çalışmada %99 ve özgüllüğü %97.1, Western blot testinin duyarlılığı %100'e yakın ve özgüllüğü %99.6 olarak saptanmış ve epidemiyolojik çalışmalarda bu iki testin birlikte kullanılması önerilmiştir [15]. Hastalığın erken döneminde tedavi başlanır ise komplikasyon riski, morbidite ve mortalite riski azalır. Tedavide ilk tercih olarak streptomisin önerilmektedir [11]. Gentamisin, siprofloksasilin, dokisisiklin, kloramfenikol ve rifampisin de diğer tedavi seçenekleri arasındadır. Bu çalışmada 2009-2011 yılları arasında çocuk enfeksiyon polikliniğinde tularemi tanısı konan 13 hastanın epidemiyolojik ve klinik özellikleri, tedaviye yanıtları sunulmuştur. Bu çalışmada tularemi semptomlarının başladığı zaman ile hastaneye başvuru arasında geçen sürenin prognoza etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çocuk infeksiyon polikliniğine 2009-2011 yılları arasında çeşitli nedenlerle başvuran ve tularemi tanısı konan 13 hasta retrospektif olarak çalışmaya alınmıştır. Tularemi'den şüphelendirecek bulguları ve semptomları bulunan hastalardan geldikleri şehir ve bölge, kırsal bölge veya şehir merkezinde yaşayıp yaşamadıkları, endemik bölgeye seyahat, çiftçilik ve avcılıkla uğraşıları, yaban hayvanları ile temas, böcek ve kene tutunması, su kaynaklarının fiziksel yapısı, klorlanma durumu, çevrede benzer semptomları olan kişilerin varlığı sorgulandı ve lenfadenopati ayırıcı tanısı için tetkikler (tam kan sayımı, periferik yayma, EBV VCA IgM, boğaz kültürü, tuberkülin deri testi, boyun ultrasonografi) yapıldı. Hastaların yakınmaları, yakınmaların başladığı tarih, doktora başvuru zamanları, kullanılan ilaçlar ve tedaviye yanıtları değerlendirildi. Tedaviye yanıt kriterleri olarak lenfadenopatinin tamamen gerilemesi, ateş, boğaz ağrısı, öksürük semptomlarının gerilemesi ve yinelemesi alındı. Tedavi sırasında veya sonrasında lenf nodunda küçülme olmaması, yeni lenf nodlarının çıkması, lenf nodunun süpüre olması tedavi başarısızlığı olarak

kabul edildi. Hastaların tanısı Hıfzıssıhha Enstitüsü Laboratuvarı'nda serolojik yöntemlerden mikroaglutinasyon testi kullanılarak konuldu. Aglutinasyon testinde 1/160 ve üzerinde titreye sahip hastalar pozitif olarak kabul edildi. İstatistiksel değerlendirmede SPSS 16.0 Windows için programı (IBM Company Chicago, Illinois) kullanılmıştır. Kategorik değişkenler sayı ve yüzdeyle, sayısal değişkenler medyan değerle belirtilmiştir.

SONUÇLAR

Tularemi tanısı alan toplam 13 hastanın 6'sı kız 7'si erkekti. Yaşları 6 ile 14 arasında değişiyordu. Medyan yaş 10 (6-14) yıl idi. Üç hasta il merkezinden diğer 10 hasta ise tularemi için endemik sayılan yakın çevredeki ilçelerden gelmişlerdi (Tablo 1). Hastaların başvuru yakınmaları en sık boyunda şişlik, koltuk altında şişlik, boğaz ağrısı ve ateşti. Ateş 9 hastada (%69,2), boğaz ağrısı 9 hastada (%69,2), lenfadenopati 11 hastada (%84,6) mevcuttu (Tablo 2). On bir hastanın 9'unda servikal, bir hastada aksiller, bir hastada ise submandibular ve preauriküler lenfadenopati mevcuttu (Tablo 2). Ateş, boğaz ağrısı ve eritema nodozum nedeni ile 1 ay önce hastanede yatarak tetkik edildiği öğrenilen bir hasta dışında cilt bulgusu olan hastamız yoktu. Dokuz hastada orofaringeal tularemi (%69,2), iki hastada glanduler tularemi (%15,3), iki hastada (%15,3) ise tifoid formda tularemi saptandı (Tablo 3). Sporadik olgu sayısı 3 iken, diğer 10 hasta endemik bölgeden geliyordu. Sporadik olguların kene tutunma öyküsü, av hayvanı veya yaban hayvanları ile temas öyküsü yoktu. Ayrıca endemik bölgelere seyahat etmedikleri öğrenildi. Hastaların yakınmalarının başlangıç zamanı ile hastanemize başvuru arasında geçen medyan süre 20 gün (7-90) saptandı. Tularemi için bakılan antikor titresi 3 hastada 1/160, 4 hastada 1/640, 3 hastada 1/1280, 3 hastada 1/2560 saptandı. Hastalarımızın başvuru anında bakılan tetkiklerinde medyan hemoglobin: 13,7 (11,6-15,4) g/dl, medyan beyaz küre sayısı 11845 (7860-17600)/ mm3 idi. Medyan sedimantasyon değeri 49 mm/saat (9-89) bulundu. Tularemi saptanan 11 hastaya ilk tercih olarak streptomisin 30 mg/kg/gün dozunda, 1 hastaya gentamisin 5 mg/kg/gün dozunda başlanmıştı. Streptomisin tedavisinden yanıt alınamayan (apse gelişimi, lenf nodunda büyüme, yeni lenf nodu saptananlar) hastalara gentamisin, ilk tedavi olarak gentamisin tedavisinden yanıt alınamayan hastalara ise streptomisin tedavisi verildi. Her iki ilaçtan yanıt alınamayan veya tedavi sırasında apse gelişimi, lenf nodunda büyüme veya kulak çınlaması gelişen hastalara doksisiklin 2,2 mg/kg/gün (maksimum 200 mg/gün) veya siprofloksasilin 20 mg/kg/gün başlandı. Yakınmaların başlamasından sonra ilk 7 gün içerisinde başvuran 5 hastada medyan tedavi süresinin 14 gün (7-20) olduğu, 14 günden sonra başvuran 8 hastanın medyan tedavi süresinin ise 39 gün (24-60) olduğu hesaplandı. Yakınmaların başlamasından sonra 7 gün içinde başvuran 5 hastada

Tablo 1. Tularemili hastaların epidemiyolojik özellikleri.

Epidemiyolojik özellikler	Sayı	Yüzde (%)
Şehir merkezinden yaşayanlar	3	23
Kırsal bölgede yaşayanlar	10	77
Çevrede benzer yakınması olan kişilerin varlığı	10	77
Sporadik olgu	3	23
Kanıtlanmış su kaynaklı geçiş	0	0
Kene tutunma öyküsü	0	0
Av hayvanlarıyla temas	0	0
Göl veya akarsu ile temas	0	0

Tablo 2. Hastalarda semptom ve bulgular.

Semptomlar	Sayı	Yüzde	Bulgular	Sayı	Yüzde
Ateş	9	69,2	Lenfadenopati	11	84,6
Boğaz ağrısı	2	15,3	Sağ arka servikal	5	38,4
Myalji	2	15,3	Sağ ön servikal	2	15,3
Baş ağrısı	2	15,3	Sol arka servikal	2	15,3
Öksürük	1	7,69	Aksiller	1	7,69
Cilt yarası	0	0	Preauriküler	1	7,69
Eskar	1	7,69	Submandibuler	1	7,69
Döküntü	1	7,69	Farinks hiperemisi	2	15,3
Konjunktivit	0	0	Eritema nodozum	1	7,69

Tablo 3. Semptomların başlangıcı ile hastaneye başvuru arasında geçen süre, seroloji sonuçları, dış merkezde aldıkları ve kliniğimizde başlanan tedavi ve tedaviye yanıt süreleri, klinik form, görülen komplikasyon

Hasta	A (gün)	Seroloji	Tedavi	Tedavi süresi	Klinik form	Komplikasyon
1	60	1/1280	SEF/STP	24	Orofaringeal	Apse
2	7	1/160	G	7	Orofaringeal	-----
3	20	1/2560	----	---	Orofaringeal	Spontan drenaj
4	30	1/640	STP/CP/G/DO	39	Glanduler	Apse
5	7	1/160	STP	14	Tifoid	-----
6	7	1/160	STP/Kloramfenikol	14	Tifoid	-----
7	30	1/640	AM/SEF/DO/STP	55	Glanduler	Apse
8	20	1/640	AMO/SEF/STP	40	Orofaringeal	Apse
9	90	1/1280	SEF/3'lü Anti-TBC/ STP/DO	30	Orofaringeal	Apse
10	7	1/160	AMO/STP	20	Orofaringeal	----
11	60	1/2560	STP/DO	24	Orofaringeal	Apse
12	6	1/1280	STP	14	Orofaringeal	----
13	15	1/2560	STP/G/CP/DO	60	Orofaringeal	Apse

A: Semptomların başlangıcı ile hastaneye başvuru arasında geçen süre
SEF: seftriakson, G: gentamisin, STP: streptomisin, DO: doksisiklin, CP:ciprofloxasasilin AM: amikasin, AMO: amoksisilin Anti-TBC: antitüberküloz

apse gelişimi ve cerrahi eksizyon gereksinimi görülmedi ve tedavi sürelerinin daha kısa olduğu saptandı. Yakınmaları başladıktan 15 gün sonra başvuran 8 hastada ise başlanan tedaviyle lenfadenopati boyutlarında anlamlı küçülme gözlenmedi. Apse gelişimi gözlenen bu hastalara eksizyonel biyopsi ve apse drenajı yapıldı. Tüm hastaların biyopsi sonuçları granulamatöz inflamasyon olarak yorumlandı. Tularemiye bağlı apse gelişen ve eksizyonel biyopsi yapılan 1 hastaya ise polikliniğimize ameliyat sonrası başvurmadığından tedavi başlanamadı. Endemik bölgeden gelmeyen 3 hastaya ve dış merkezde tüberküloz tanısı almış 1 hastaya lenfadenopati ayırıcı tanısında yer alan tüberküloz yönünden tuberkülin deri testi yapıldı fakat endurasyon gözlenmedi. Tifoid formda başvuran 2 hastadan biri streptomisin ile başarılı bir şekilde tedavi edilirken, streptomisin tedavisi sırasında kulak çınlaması başlayan diğer hastada, kloramfenikol+seftriakson kombine tedavisi ile kür sağlandı. Streptomisin tedavisi sırasında kulak çınlaması gelişen bir hasta dışında diğer hastalarda kullanılan antibiotiklere bağlı yan etki gözlenmedi.

TARTIŞMA

F.tularensis ilk defa 1912 yılında G. W. McCoy tarafından izole edilmiş ve ilk kanıtlanmış insan olgusu 1914 yılında bildirilmiştir [1,2]. Dünyada 30-71° kuzey enlemlerinde görülen tularemi, ülkemizde ilk defa Lüleburgaz, Tekirdağ, Kırklareli illerini kapsayan salgın sırasında 150 kişide saptanmıştır [3]. Son yıllarda ise ülkemizin tüm bölgelerinde, özellikle Marmara, Batı ve Orta Karadeniz ve İç Anadolu bölgelerinde endemik olarak görülmeye başlanmıştır.

F.tularensis vücuda giriş yaptıktan sonra konak hücre makrofajları içerisine yerleşir. Makrofaja ait fagozomal kompartmandan kaçarak makrofaj sitozolü içerisinde yaşamını sürdürerek replike olur ve konak savunma sisteminin öldürücü etkisinden korunur. Bu nedenle virulansı yüksektir [6].

Hastalığın bulaşma yolu en sık kan emici artropodlardan cilde inokülasyon yoluyla meydana gelirken, Türkiye'de bu durum daha ender görülmektedir [4,10]. İsveç'te en sık rastlanılan bulaşma yolu sivrisinek gibi kan emen artropod vektörleri kaynaklı iken, ülkemizde, Bulgaristan ve Balkanlar'da en sık bulaş

yolu kontamine sulardır [4,5,8]. Bulaşma yoluyla ilişkili olarak Amerika'da ve İsveç'te en sık ülseroglanduler form gözlenirken, Türkiye'de 1988 ve 2002 yılında Bursa çevresinde küçük epidemilerde gözlenen ülseroglanduler ve okületoglanduler formlar dışında bizim hastalarımızda da tespit edildiği gibi en sık orofaringeal form gözlenmektedir [8-10]. Kılıç ve ark.'nın [7] 2011 yılında yayınladıkları çalışmalarında, İç Anadolu bölgesinde saptadıkları tularemili 15 olgudan 11'inin orofaringeal, 3 olgunun glanduler form ve 1 olgunun tifoid form olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada hastaların içtikleri kaynak sularından 1 tanesinde PCR ile bakteri izole edilmiştir. Kendi olgularımıza baktığımızda Türkiye verileri ile uyumlu olarak orofaringeal tularemili olgu sayısının daha çok olması, ülseroglanduler forma rastlanılmaması, tüm hastalarımızda kene tutunma öyküsünün olmamasından dolayı ve 13 hastanın 10'nunda yaşadıkları bölgede benzer yakınmaları bulunan hastaların olması bulaşma yolunun infekte sular olduğunu düşündürdü. İl sağlık müdürlüğünden telefonla alınan bilgiye göre hastaların yaşadıkları bölgeden alınan su örneklerinin PCR incelemesinde bakteriye rastlanılmadı. Bunun nedeni hastaların hastaneye geç başvurmaları ve bu nedenle tularemi tanısının geç konması ve su örneklerinin geç incelenmesi olabilir. Hasta yakınlarından ve il sağlık müdürlüğünden alınan bilgilere dayanarak köylere su sağlayan su depolarının köylerden uzak ve yüksek yerlere konuşlandırıldığı ve özellikle kış aylarında mevsim şartlarına bağlı olarak düzenli olarak klorlanamadığı bilgisi alındı. Bu da hastalık insidansının sonbahar-kış aylarında artmasının bir diğer nedeni olabilir. Hastalarımızın tanı konulduğu aylara baktığımızda 4 hastanın ocak ayında, 3 hastanın tanısı aralık ayında, 3 hastanın şubat ayında, 1 hastanın kasım ayında ve 2 hastanın tanısı ise nisan ayında tanı aldıklarını gördük. Tifoid form ise şu ana kadar Türkiye'de 1 olguda kan kültüründe üreme saptanarak bildirilmiştir [3]. Tifoid form olarak düşündüğümüz ve tedavi verdiğimiz 2 kardeşin yapılan fizik muayenelerinde odak saptanamaması, sepsis bulgularının mevcut olması, 1 kardeşte ise atipik pnomoni ile uyumlu akciğer grafisinin saptanması bu tanıyı düşündürmüştür.

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2007 yılında yayınladıkları tularemi klavuzunda streptomisin ve gentamisinin çocuklarda ilk tercih olarak kullanılabileceği belirtilmiştir [11]. Biz de bu öneri doğrultusunda ilk tercih olarak 11 hastaya streptomisin tedavisi, 1 hastaya ise gentamisin başladık. Hastalarımızın tedaviye yanıtlarına bakıldığında yakınmalar başladıktan sonra 7 gün içerinde başvuran hastaların medyan tedavi süresinin 14 gün, 14 günden sonra başvuran hastalarda ise medyan tedavi süresinin 40 gün (24-210) olduğu görüldü. Kaya ve ark.'nın [13] tularemi tanısı koydukları 27 hastayı içeren çalışmalarında, 6 hastada tedavi başarısızlığı, 21 hastada tedaviye tam yanıt gözlemiş ve tedaviye yanıt alınamayan hastalarda tedavi süresinin ortalama 26,5 gün, tedaviye yanıt veren hastalarda ise ortalama tedavi süresinin 17 gün olduğu belirtilmiştir. Şahin ve ark.'nın [3] Kars bölgesinde görülen tularemi salgınlarında tanı koydukları 39 hastada, 14 günlük streptomisin tedavisi ile tüm hastalarda tedaviye yanıt alındığı fakat tamamen düzelmenin yaklaşık 1 ay sürdüğü bildirilmiştir. Ayşe Wıllke'nin 2004-2005 yılında Gölcük civarında ortaya çıkan salgın sırasında yaptıkları çalışmada 188 hastaya tularemi tanısı konmuş, yakınmalarının düzelme süresinin 5-180 gün arasında değiştiği bildirilmiştir [12]. Yine bu çalışmada çalışmamıza benzer şekilde tedaviye 7 günden daha geç başlanmasının ve lenf nodu apseleşmesinin tedaviyi geciktirdiği saptanmıştır [12].

Dikici ve ark.'nın [14] 40 hastalık tularemi çalışmalarında 12 hastada lenf nodu süpürasyonu tespit edilmiştir. Hastalarımızın iyileşme süresi Ayşe Wıllke'nin çalışmayla benzer özellikteydi. Literatürle karşılaştırdığımızda erken dönemde başvuran hastaların tedavi sürelerinin uyumlu olduğu gözlenirken geç başvuran hastalarda tedavi sürelerimizin daha uzun olduğu görüldü. Altı hastada (%46) semptom ve bulguların 1 aydan daha fazla sürdüğü, 8 hastada ise cerrahi eksizyon gereksinimi gözlendi.

Tedavi başarısızlığı %61 olarak hesaplandı. Ayşe Wıllke'nin çalışmasında ise toplam tularemili hasta popülasyonu içerinde spontan drenajın %6'lık, cerrahi drenaj uygulananların ise %31'lik kısmı oluşturduğu bildirilmiştir [12]. Bulgaristan'da Komitava ve ark.'nın [9] 23 tularemili hastayı kapsayan çalışmalarında tedavi başarısızlığı %23 saptanmıştır. Hastalardaki bulguların tamamen düzelmesinin ise 3 ay sürdüğü belirtilmiştir [9]. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2000-2007 yılları arasında tularemi tanısı konan 190 hastanın Centers for Diease Control (CDC) tarafından verilerinin sunulduğu çalışmada ise hastalığa bağlı gelişen komplikasyonlarla yaş, cinsiyet ve uygun tedavi zamanı arasında bir ilişki saptanmadığı belirtilmiştir [10]. Bu çalışmada hastaların %89'una tekli tedavi, %11'ine ise kombine tedavi verilmiştir [10]. Ortalama tedavi süremizin uzun olmasının nedeni hastaların geç başvurması, lenf nodunun tamamen gerilemesinin istenmesi ve kabul ettiğimiz tedavi başarısızlığı kriterlerine (tedavi sırasında veya sonrasında lenf nodunda küçülme olmaması, yeni lenf nodlarının çıkması, lenf nodunun süpüre olması) bağlı olabilir. Hasta sayımızın az olması, çalışmanın amacı olan, yakınmaların başladığı dönem ile uygun tedavinin başlandığı dönem arasında geçen zamanın prognoz üzerine etkisini değerlendirme, çalışmayı sınırlı hale getirmektedir. Bunu belirlemede daha geniş popülasyonlu çalışmalara gereksinim vardır. Sonuç olarak, endemik bölgede yaşayan insanların ve hekimlerin bu hastalık yönünden bilgilendirilmesi, su kaynaklarının düzenli bir şekilde kontrol edilerek klorlanması, semptom ve bulguları tularemi hastalığıyla uyumlu olan hastaların erken tedaviye yönlendirilmesi ve son olarak bu olguların bildirimi halk sağlığı açısından gerekli önlemler olarak düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. McCoy GW. A plague-like disease of rodents. *Public Health Bull* 1911;43:53-71.
2. Wherry WB, Lamb BH. Infection of man with bacterium of tularence. *J Infect Dis* 1914;15:331-40. http://dx.doi.org/10.1093/infdis/15.2.331
3. Şahin M, Atabay HI, Bıçakcı Z, Ünver A, Otlu S. Outbreaks of tularemia in Turkey. *Kobe J Med Sci* 2007;53(1):37-42. PMid:17579300
4. Svensson K, Bäck E, Eliasson H, Berglund L, Granberg M, Karlsson L, et al. Landscape Epidemiology of Tularemia Outbreaks in Sweden. *Emerg Infect Dis* 2009;15(12):1937-47. http://dx.doi.org/10.3201/eid1512.090487 PMid:19961673 PMCid:3044527
5. Sencan I, Sahin I, Kaya D,Öksüz S, Özdemir D, Karabay O. An Outbreak of Oropharyngeal Tularemia with Cervical Adenopathy Predominantly in the Left Side. *Yonsei Med J* 2009;50(1):50-4. http://dx.doi.org/10.3349/ymj.2009.50.1.50 PMid:19259348 PMCid:2649863
6. J.R.Barker, et al. The Francisella tularensis pathogenicity island encodes asecretion system that is required for phagosome escape and virulence. *Microbiol* 2009;74(6):1459-70.
7. Kılıç U, Kılıç S, Sencan I, Çiçek Şentürk G, Gürbüz Y, Tütüncü EE, et al. A water-borne tularemia outbreak caused by francisella tularensis subspecies halorctica in Central Anatolia region. *Mikrobiyol Bul* 2011;45(2):234-47. PMid:21644066
8. AkalınH, Helvacı S, Gedikoğlu S. Re-emergence of tularemia in Turkey. *Int J Infect Dis* 2009;13(5):547-51. http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2008.09.020 PMid:19119037
9. Komitava R, Nenova R, Padeshki P, Ivanov I, Popov V, Petrooov P, et al. Tularemia in bulgaria 2003-2004, *J Infect Dev Ctries* 2010;24;4(11):689-94.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tularemia-Missouri, 2000-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;17;58(27):744-8.
11. World Health Organization. WHO guidelines on tularaemia: In: WHO guidelines Geneva(CH): WHO Press; 2007.
12. Wıllke A . Tularemi. *Ankem Derg* 2006;20:222-6.
13. Kaya A, Deveci K, Uysal IO, Guven AS, Demir M, Uysal EB, et al. Tularemia in children: evaluation of clinical, laboratory and therapeutic features of 27 tularemia cases. *Turk J Pediatr* 2012;54(2):105-12. PMid:22734295
14. N. Dikici et al. Tularemia in Konya region. Mikrobiyol. Bul. 2012;46(2):225-35. PMid:22639311
15. Schmitt P, Splettstosser W, Porsch-Ozcurumez M, et al. A novel screening ELISA and a confirmatory Western blot useful for diagnosis and epidemiological studies of tularemia. *Epidemiol Infect* 2005133:759-66. http://dx.doi.org/10.1017/S0950268805003742 PMid:16050523 PMCid:2870305

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2012; 2(3):137-140
doi:10.5222/buchd.2012.137

Klinik Araştırma

Hakkari ilinde tifo salgını - Mart 2007: Etkilenen pediatrik olguların değerlendirilmesi

Typhoid epidemic in Hakkari - March 2007: Evaluation of affected pediatric patients

Rahmi ÖZDEMİR[1], Emine KAYATAŞ[2]

[1]*Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir*
[2]*İzzet Baysal Devlet Hastanesi Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Ünitesi, Bolu*

ÖZET

Amaç: *Salmonella typhi* daha çok gıda ve sularla, fekal-oral bulaşır ve yalnızca insanda infeksiyon yapan bir bakteridir. Altyapı tesislerinin yeterli ve sağlıklı olmadığı yerlerde kanalizasyon sularının içme ve kullanma sularına karışması sonucu tifo salgınları görülebilir. Bu çalışmada Hakkari ilinde görülen tifo salgınındaki pediatrik olgular incelenerek Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgesinde tifoid ateşin halen ciddi bir sağlık sorunu olduğu vurgulanmıştır.
Yöntemler: Hakkari Devlet Hastanesi ve bir özel tıp merkezine 5 Mart 2007 ve 30 Mart 2007 tarihleri arasında başvuran, klinik ve laboratuvar özellikleriyle tifo kabul edilen 118 olgu değerlendirildi. Tanıda Gruber Widal aglutinasyon testinden yararlanıldı.
Bulgular: Hastaların 68'i erkek (%57,6) ve 50'si kız çocuğuydu (%42,4). Ortalama yaşları 8,4 yıl (10 ay-17 yıl) saptandı. Başvuru yakınmaları sıklık sırasına göre ateş (%100), halsizlik (%100), baş ağrısı (%74), karın ağrısı (%39,8), kusma (%29,6), ishal (%21,1), öksürük (%19,9) ve burun kanaması (%5) şeklindeydi. Olguların fizik bakılarında hepatomegali splenomegaliye oranla daha dikkat çekiciydi. Laboratuvar incelemelerinde akut faz reaktanlarının yüksekliği dışında en sık anemi saptanırken (%81), lökopeni (%56), trombositopeni (%3,5), transaminaz yüksekliği (%28) saptandı.
Sonuç: Hastaların 44'ü (%37,2) genel durum bozukluğu, kusma, oral alımın yetersiz olması nedeniyle hospitalize edilerek tedavi edildi, bir olguda komplikasyon olarak subileus gelişti diğerleri şifa ile taburcu edildi.

Anahtar kelimeler: Salgın, tifoid ateş, Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgesi, başvuru yakınmaları, komplikasyon

ABSTRACT

Objective: *Salmonella typhi* is a food and water-borne agent of a serious human disease, and it is transmitted by faecal-oral route. In the presence of inadequate infrastructure facilities; poor sanitation and health care; outbreaks of typhoid fever via contamination of drinking water were reported. In this study; pediatric cases of typhoid fever outbreak were reviewed in Hakkari and we also emphasized that typhoid fever is still a serious health problem in East and Southeast Anatolia region.
Methods: In this article children who were diagnosed and treated for typhoid fever were reviewed. Totally 118 children who were admitted to Hakkari State Hospital and a private medical center, diagnosed as typhoid fever were included during the period between 5. and 30. of March 2007. The diagnosis of typhoid fever was based on the results of Gruber Widal agglutination tests.
Results: Sixty eight patients were male (57.6%) and 50 were female (42.4%). Mean age was 8.4 years (10 months-17 years). Presenting symptoms in order of decreasing frequency were fever (100%), malaise (100%), headache (74%), abdominal pain (39.8%), vomiting (29.6%), diarrhea (21.1%), cough (16.9%), and epistaxis (5%). Hepatomegaly was remarkable compared to splenomegaly in physical examination of the cases. The most common laboratory features were elevated acute phase reactants, anemia (81%), leukopenia (56%), thrombocytopenia (3.5%), and elevated transaminase levels (28%).
Conclusion: Forty four patients (37.2%) were hospitalized and treated for deydration due to vomiting and poor oral intake. One patient had developed a clinical picture of subileus as a complication.

Key words: Epidemics, typhoid fever, East and Southeast Anatolia region, presenting symptoms, complication

Alındığı tarih: 01.06.2012
Kabul tarihi: 14.06.2012

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Rahmi Özdemir, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Servisi, Alsancak-İzmir
e-mail: dr_rozdemir@hotmail.com

GİRİŞ

Tifo, özellikle gelişmekte olan ülkelerde halen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü yılda 16-17 milyon tifo olgusu ile tifoya bağlı yaklaşık 600.000 ölüm görüldüğünü bildirmektedir. Bazı ülkelerde endemik olarak bulunmaktadır. Coğrafi dağılımına bakıldığında Orta ve Güney Amerika, Doğu Avrupa Ülkeleri, Orta Doğu ve tüm Afrikada *S.typhi* infeksiyonları oldukça yaygındır. Batı ve Kuzey Avrupa'da, ABD'de sporadik olgular halinde ve endemik yörelere seyahate gidenlerde görülmektedir [(1)]. Tifo, Türkiye'de de endemiktir ve zaman zaman salgınlara yol açar. Salgın, genel olarak bir bölgede ya da bir toplulukta bir hastalığa ait olguların beklenenden fazla sayıda çıkmasıdır [(2)]. Hastalığın etkeni olan *Salmonella typhi*'nin doğadaki tek taşıyıcısı insandır. Hastalık endemik bölgelerde başlıca fekal olarak kirlenmiş su ve gıdalar aracılığı ile yayılır. Gelişmiş bir kanalizasyon sisteminin bulunmadığı ve güvenli içme suyunun sağlanamadığı koşullarda, hastalığın toplumda yayılımının önlenmesi pratik olarak olası değildir. Kısa sürede bir çok kişi hastalıktan etkilenir [(3)].

Tifoid ateş daha çok okul çağındaki çocuklarda, genç erişkinlerde görülmekle beraber sütçocukluğu ve erken çocukluk yaş gruplarında da görülebileceği unutulmamalıdır [(4)]. Klinik bulgu spektrumunun genişliği, salmonellozun multi sistemik tutulumuyla açıklanmaktadır. Pediatrik yaş grubunda semptom ve bulgular erişkinlere oranla çeşitlilik göstermekte ve hastalık seyrinde de farklılıklar bulunmaktadır [(5,6)].

GEREÇ ve YÖNTEM

Mart 2007'nin ilk haftasında Hakkari ilinde enterik ateş tanısı alan olguların alışılmadık şekilde ani artış göstermesi nedeniyle il sağlık müdürlüğü infeksiyon kontrol komitesi ve bulaşıcı hastalıklar şube müdürlüğü yetkililerinin uzman hekimlerle yaptığı toplantı sonucunda, olgulardaki artış "salgın" olarak tanımlandı.

Bu sürece paralel olarak 5 Mart 2007 ile 30 Mart 2007 tarihleri arasında Hakkari Devlet Hastanesi ve bir özel tıp merkezine başvuran tifoid ateş kliniğiyle uyumlu pediatrik olgular çalışmaya alındı.

Ateş, halsizlik, karın ağrısı, baş ağrısı, kusma, ishal ve öksürük gibi yakınmaları olan hastalardan venöz kan örnekleri alınarak Gruber Widal tüp aglutinasyon yöntemiyle S. typhi O, S. typhi H, S. paratyphi BO, S. paratyphi BH, S. paratyphi AO ve S. paratyphi AH antijenlerine karşı oluşmuş antikor titreleri bakıldı. O aglütinasyonun 1/200 ve üzerinde olması akut infeksiyon için anlamlı olarak kabul edildi.

Dünya Sağlık Örgütü'nün "kesin olgu" tanımı kültür pozitifliğine dayanmaktadır. Fakat ilimizde mikrobiyoloji laboratuvarı olmadığından kültür yapılamadı.

Olgulardan ayrıca tam kan sayımı, CRP ve sedimantasyon gibi akut faz reaktanları ve transaminaz düzeyleri çalışıldı, öksürük yakınması olanlara akciğer grafisi çekilip değerlendirildi.

BULGULAR

Tifoid ateş tanısı alan olguların yaşları 10 ay ile 17 yıl (ortalama 8,4 yıl) arasında değişmekteydi. Yüz on sekiz olgunun 68'i erkek 50'si kızlardan oluşuyordu. Hastaların başvuru sırasında hepsinde ateş, halsizlik, iştahsızlık vardı. Seksen sekizinde baş ağrısı (%74), 47'sinde karın ağrısı (%39,8), 35'inde kusma (%29,6), 25'inde ishal (%21,1), 20'sinde öksürük (%16,9) ve 6'sında ise burun kanaması (%5) yakınması vardı. Klinik belirtileri olan tüm hastalar serolojik olarak ta pozitif bulundu. Yapılan ilk fizik bakılarında 19 olguda hepatomegali (%16) saptanırken, yalnızca 3 olguda hepatomegaliye splenomegali (%2,5) eşlik ediyordu. Karın distansiyonu saptanan 3 yaşındaki bir olgunun ayakta direkt karın grafisinde yaygın hava sıvı seviyelerinin görülmesiyle hasta subileus olarak değerlendirildi. Daha çok erişkin yaş grubunda görülen rölatif bradikardi ve taş rose döküntüsüne ise hiç rastlanmadı.

Olguların %81'inde anemi (Hb <12 gr/dl), %56'sında lökopeni (BKH < $4,5x10^3$), %3,5'unda trombositopeni (Trb < $1x10^5$) saptandı. Yalnızca 4 hastada lökositoz gözlendi ve 118 olgunun hepsinde de polimorfonükleer hücre hâkimiyeti söz konusuydu. Ortalama sedimantasyon hızı 36 mm/h, ortalama CRP 16,4 mg/dl idi. Biokimyasal incelemelerde 33 hastada (%28) ılımlı transaminaz yüksekliği saptanmakla beraber salmonella hepatitine rastlanmadı.

Öksürüğü olan her hastaya akciğer grafisi çekildi, tümü olağan olarak değerlendirildi.

Kültür yapılamadığından antibiyotik duyarlılığı konusunda fikir edinemedik. Kloramfenikol başlananların ateşi 4-6 günde kontrol altına alınırken, seftriakson alanlarda ateşin 3. günün sonunda düştüğü gözlendi. Hastanede yatış süresi 6-15 gün (ortalama 8,2 gün) arasında değişmekteydi.

TARTIŞMA

Tifo tüm dünyada hâlâ yaygın ve önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Dünyada her yıl yaklaşık 16 milyon insan bu hastalığa yakalanmaktadır. Latin Amerika ve Afrikada endemiktir [7]. Ülkemizde de Güneydoğu Anadolu bölgesinde endemisite özelliğini koruyan infeksiyonun son 10 yılda arttığı belirtilmektedir [8]. İnfeksiyon daha çok gıda ve sularla, fekal-oral bulaşır. Hastalar ve taşıyıcılar dışkı ve idrarlarıyla bol miktarda basil çıkarırlar. Kontamine suların içilmesi, kullanılması, bu sularla yıkanan sebze ve meyvelerin çiğ olarak yenmesi ile bulaşır [9]. Bu infeksiyonlar endemik yörelerde yaz aylarında daha fazla görülmektedir. Ülkemizde Temmuz aylarında artmaya başlamakta, Ağustos, Eylül, Ekim aylarında en yüksek sayıya ulaştıktan sonra azalmakta ve kış aylarında az sayıda devam etmektedir [10]. Olgularımızda ani artış; yer ve zaman ilişkisi göstermekte ve salgın tanımına uymaktadır. Fakat alışıldık yaz ayları salgınlarından farklı olarak Hakkari ilinde kış sonunda salgın gözlenmiştir. Mart ayında havaların sürekli yağışlı olması, su kesintisi olduğu dönemlerde şebekedeki çatlaklardan sızan kirli suların, suyun yine şebekeye verilmesi ile içme ve kullanma suyuna karışması sonucu toplu olguların görüldüğü düşünülmüştür.

Olgularımızın başvuru sırasında görülen ateş, halsizlik, iştahsızlık, baş ağrısı, karın ağrısı, ishal, kusma ve öksürük gibi yakınmalar, ülkemizde yapılan diğer çalışmalara benzerlik göstermekle beraber, farklı olarak yalnızca baş ağrısı ve epistaksisle başvuran 6 olgumuz bulunmaktadır [11]. Birçok çalışmada %70'e varan oranlarda hepatomegali rastlanmıştır [8]. Olgularımızda bu oran %16,1 saptandı, splenomegali ise yalnızca %2,5 oranındaydı. Tifoda görülen en sık komplikasyonlar intestinal kanama, intestinal perforasyon ve pnömonidir. Perforasyona sekonder salmonella peritonitinin mortalitesi yüsektir [12]. Üç yaşındaki bir olgumuzda karın distansiyonu ile beliren subileus oluştu. İzleminde perforasyon gelişmedi.

Tifo, sitopenik değişikliklerin sık görüldüğü sistemik bir infeksiyondur. Biri erişkinlerde olmak üzere yapılan iki çalışmada %20 ve %18 gibi birbirine yakın oranlarda lökopeni saptanmıştır [13,8]. Bizim olgularımızda ise %56 gibi yüksek bir lökopenik oran mevcuttu.

Gözlenebilen diğer laboratuvar bulguları anemi, trombositopeni, karaciğer transaminazlarının yüksekliği ve proteinüridir. Aneminin %81 gibi yüksek bir oranda bulunması kanaatimizce önceden var olan nutrisyonel demir eksikliği ile ilişkilidir. Dört hastada trombosit sayısı 105'in altındaydı, ancak burun kanması olanların trombosit sayıları normaldi. Seçmeer ve ark. bir çalışmalarında, %68,5 oranında karaciğer enzimlerinde yükselme bildirmiştir [14]. Bu oran bizde %38 ılımlı transaminaz yüksekliği şeklindeydi.

Dünya Sağlık Örgütü'nün "kesin olgu" tanımı için gereken ön koşul mikroorganizmanın identifikasyonudur. İlimizde mikrobiyoloji laboratuvarı olmadığından kültür yapılamadı. Ayrıca ülkemizde S. typhinin üretilebilme oranı %40-60 civarında belirtilmektedir [10]. Tanıda Gruber Widal aglutinasyon testinden yararlanıldı. Bu test endemik bölgelerdeki çocuklarda kullanışlı bir tanı aracı olarak kabul edilmektedir [15]. Parry ve ark. geniş serilerinde, kan kül-

türü pozitif tifoid ateşli olguların %83'ünde O agglütinin titresini anlamlı yüksek saptamışlar [16].

Tedavide kloramfenikol etkili ve ucuz bir tedavi seçeneği olmasına karşın günlük 4 dozda kullanılması nedeniyle daha çok hospitalize edilen hastalarda 75 mg/kg/gün dozunda kullanılmıştır. Salgınla beraber olgulardaki ani artışlar dikkate alındığında günde tek doz kullanım kolaylığı olan seftriakson 75 mg/kg/gün dozunda ayaktan tedavi alanlarda tercih edilmiştir. Antibiyotik seçiminde; o dönemde hastane eczanesinde antibiyotiklerin bulunma oranı dikkate alınmıştır, hasta bazlı ilaç seçimi yapılmamıştır. Kloramfenikol verilen hastalarımızda ateş ortalama 5-6 günde normale inerken seftriakson alanlarda ise 3 günde ateşin düştüğü görüldü.

Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgesinde halen yaygın bir sağlık sorunu olan tifoid ateşin toplumun bilgilendirilmesi, altyapı hizmetlerinin iyileştirilmesi ve yiyecek-içecek maddelerinin uygun koşullarda hazırlanmasıyla engellenebileceği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Willke TA, Özbakkaloğlu B. Tifo. In: Willke TA, Söyletir G, Doğanay M, eds. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, 3. baskı, 2008; 909-92.
2. Akın L. Bulaşıcı Hastalıkların Kontrolü. Halk Sağlığı Temel Bilgiler Kitabı içinde (Ed. Bertan M., Güler Ç.) S. 323-356. Güneş Kitabevi. Ankara 1995.
3. Aksakoğlu G, Ellidokuz H. Su ve Besinlerle Bulaşan Hastalıklar Çıktıktan Sonra Yapılacak İşlemler. Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş İlkeleri kitabından, Açılım Yayıncılık İzmir 1996: sayfa 80-98.
4. Ochiai RL, Acosta CJ, Danovaro-Holliday MC, Baiqing D, Bhattacharya SK, Agtini MD, et al. A study of typhoid fever in five Asian countries: disease burden and implications for controls. *Bull World Health Organ* 2008;86:260-8. http://dx.doi.org/10.2471/BLT.06.039818 PMid:18438514 PMCid:2647431
5. Choo KE, Razif A, Arrifin WA, Sepiah M, Gururaj A. Typhoid fever in hospitalized children in Kelentan, Malaysia. *Ann Trop Pediatr* 1988;8:207-212. PMid:2467604
6. Gao JX, Zhang J. Analysis of the epidemiological characteristics and risk factors of typhoid and paratyphoid outbreak in China, 2004-2007. *Ji Bing Jian Ce* 2008;23:698-701.
7. Crump JA, Mintz ED Global trends in typhoid and paratyphoid fever. *Clin Infect Dis* 2010;50:241-6. http://dx.doi.org/10.1086/649541 PMid:20014951 PMCid:2798017
8. Yaramis A, Yildirim I, Katar S, Ozbek N, Yalcin I, Tas MA, et al. Clinical and laboratory presentation of typhoid fever. *Pediatr Int* 2001;16:227-231.
9. Miller SI, Pegues DA. Salmonella species including Salmonella typhi In: Mandell GL, Bennett JE; Dolin R (eds), Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious disease. 7th ed. New York: Churchill Livingstone, 2010:2887-903.
10. Onul B. Enfeksiyon Hastalıkları Ders Kitabı. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, Yayın no. 391, Ankara Üniversitesi Basımevi, 816-851. Ankara 1980.
11. Tatlı MM, Aktaş G, Kösecik M, Yılmaz A. Treatment of typhoid fever in children with a flexible-durationof ceftriaxone, compared with 14-day treatment with chloramphenicol. *Int J Antimicrob Agents* 2003;4:350-353.
12. Akinyemi KO, Smith SI, Oyefolu AO, Coker AO. Multidrug resistance in Salmonella enterica serovar Typhi isolated from patients with typhoid fever complications in Lagos, Nigeria. *Public Health* 2005;119: 321-327. http://dx.doi.org/10.1016/j.puhe.2004.04.009 PMid:15733694
13. Akgun Y, Bac B, Boylu S, Aban N, Tacyıldız İ. Typhoid enteric perforation. *Br J Surg* 1995;82:1512-1515. http://dx.doi.org/10.1002/bjs.1800821120 PMid:8535806
14. Seçmeer G, Kanra G, Cemeroğlu AP, Özen H, Ceyhan M, Ecevit Z. Salmonella typhi infections: a 10-year retrospective study. *Turk J Pediatr* 1995;37:339-341. PMid:8560601
15. Chow CB, Wang PS, Cheung MW, Yan WW, Leung NK. Diagnostic value of the Widal test in childhood typhoid fever. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:914-817. http://dx.doi.org/10.1097/00006454-198710000-00011 PMid:3696823
16. Parry CM, Hoa NT, Diep TS, et al. Value of a single tube Widal test in diagnosis of typhoid fever in Vietnam. *J Clin Microbiol* 1999;37:2882-2886. PMid:10449469 PMCid:85403

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2012; 2(3):141-147
doi:10.5222/buchd.2012.141

Klinik Araştırma

Yenidoğan servisinde izlenen doğumsal kalp hastalığı olanların retrospektif değerlendirilmesi

Retrospective evaluation of patients with congenital heart disease monitored in the neonatology department

Gonca BULUT[1], Şevket BALLI[1], Füsun ATLIHAN[2], Timur MEŞE[3], Şebnem ÇALKAVUR[2], Özgür OLUKMAN[2]

[1]Balıkesir Atatürk Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Balıkesir
[2]Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Servisi, İzmir
[3]Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Amaç: Hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesinde doğumsal kalp hastalığı tanısı alan yenidoğanların sıklık, risk faktörleri ve tanısal ipuçları açısından geriye dönük değerlendirilmesi.
Yöntemler: Eylül 2007-Eylül 2009 tarihleri arasında yenidoğan yoğun bakım servisinde yatırılarak tedavi gören 6297 yeni doğandan 367'si ekokardiyografi yapılarak değerlendirildi. Sürekli değişkenler ile ilgili farklılıkların varlığı student t-testi ile kategorik değişkenler arasında farklılık olup olmadığı ise ki-kare testi ile araştırıldı.
Bulgular: Ortalama anne yaşı 27±8 (17-42) olarak bulundu. Yüz beş hastada doğumsal kalp hastalığı bulunduğu görüldü. Hastaların %21.9'u matür, %78.1'i prematürdü. Doğumsal kalp hastalığı sıklığı sıklığı %1.6 olarak belirlendi. Ailelerin %16'sında akraba evliliği bulunuyordu. Tanı alan hastaların %61.9'unu siyanotik grup oluşturuyordu. Doğumsal kalp hastalığı tanısı alan bebeklerin %83.9'u solunum sıkıntısı nedeniyle yatmaktaydı. Doğumsal kalp hastalığı tanısı alan yenidoğanlardan en sık kardiyoloji konsültasyonu istenme nedeni %39.3 ile üfürümdü. Doğumsal kalp hastalığı tanısı alan hastalar içinde en sık saptanan kardiak defektler ventriküler septal defekt (%34.3), siyanotik doğumsal kalp hastalıkları içerisinde ise en sık büyük arterlerin komplet transpozisyonu tespit edildi. Otuz dört hasta kalp cerrahisi geçirdi. On bir hasta cerrahi öncesi, 2'si de cerrahi sonrası komplikasyonlar nedeniyle kaybedildi. En sık ölüm nedeni kalp yetmezliği ve sepsis iken en sık eşlik eden kardiyak defektin hipoplastik sol kalp olduğu tespit edildi.
Sonuç: Yenidoğanların kardiyak hemodinamiği farklı olduğu için yatırılan her hastaya belirgin kardiyak semptom olmasa bile dikkatli kardiyak muayene ve ekokardiyografik değerlendirme yapılması önemlidir.

Anahtar kelimeler: Doğumsal kalp hastalığı, yenidoğan, yoğun bakım, ekokardiyografik değerlendirme

ABSTRACT

Objective: To evaluate retrospectively relative frequencies, risk factors and diagnostic clues of congenital heart disease in newborns at our neonatal intensive care unit.
Methods: In this study 367 cases who had underwent echocardiographic examination were evaluated retrospectively amongst 6297 newborns hospitalized at intensive care unit between September 2007, and September 2009. Differences between continuous variables were analyzed by Student t test. Incidence of the disease occurrence were tested for significance with the chi-squared test.
Results: Mean mother age was found as 27±8 (17-42) years. One hundred and five (1.6%) newborns were diagnosed as congenital heart disease. Besides, 21.9% of the newborns with congenital heart disease were mature and 78.1 of them premature. Frequency of congenital heart disease was 1.6%. Parents of 16% of the patients had a history of consanguineous marriage, and 61.9% of the diagnosed cases constituted the cyanotic group. Besides, 83.9% of the newborns diagnosed as congenital heart disease were hospitalized because of respiratory distress. Heart murmur was the main reason (39.3%) for requesting cardiology consultation in newborns diagnosed as congenital heart disease. Ventricular septal defect (34.3%) was the most common congenital heart defect. Complete transposition of the great arteries (6.6%) was the most common cyanotic disorder. In the follow-up 34 patients who underwent cardiac surgery. 11 patients passed away before cardiac surgery and 2 were lost because of postsurgical complications. While most common reasons of death were congestive heart failure and sepsis, hypoplastic left heart was the most common associated cardiac defect.
Conclusion: Careful cardiac examination and echocardiographic evaluation of neonates hospitalized in intensive care unit is important due to different cardiac hemodynamics even in the absence of significant cardiac findings.

Key words: Congenital heart disease, neonate, intensive care unit, echocardiographic evaluation

Alındığı tarih: 29.03.2012
Kabul tarihi: 07.05.2012

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Şevket Ballı, Balıkesir Atatürk Devlet Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Bölümü, Yıldız Mah., Soma Cad. 10100-Balıkesir
e-mail: drsevketballi@hotmail.com

GİRİŞ

Hemodinamik farklılık nedeniyle yenidoğan dönemi, doğumsal kalp hastalığı tanısında zorlukları olan bir yaştır. Rutin fizik muayene ile saptanan doğumsal kalp hastalıklarının canlı yenidoğanlar arasında görülme sıklığı ortalama %0.75 olarak tahmin edilmektedir.

Doğumsal kalp hastalıklarının çoğu olguda nedeni bilinmez. Ancak, çoğunlukla genetik ve çevresel nedenler gibi birçok faktöre bağlı olduğu düşünülür. Yenidoğan döneminde doğumsal kalp hastalıklarının klinik bulguları anatomik bozukluğa göre değişkenlik gösterir. Solunum zorluğu, siyanoz, şok tablosu gibi ağır belirtiler yanında, tek başına üfürüm de olabilir [1-3] ya da genetik bir sendromun bir parçası olarakda gözlenebilir. Tanının erken konularak tedavi planlanması, doğumsal kalp hastalıklı çocukların morbidite ve mortalitesini azaltabilme açısından önemlidir.

Bu çalışma, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen yenidoğanlarda doğumsal kalp hastalıklarının sıklığı, dağılımı ve etiyolojik faktörleri belirlemek ve kısa dönem prognozlarını değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Eylül 2007-Eylül 2009 tarihleri arasında Dr. Behçet Uz Çocuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatırılan 6297 hasta arasından doğumsal kalp hastalıkları açısından değerlendirilmeye alınan 367 hasta retrospektif olarak incelendi. İnteratriyal septumda 3 mm'den küçük açıklıklar ve ilk üç günde saptanan ve 1 aylık izlemde kapanan ince PDA olguları çalısmaya dâhil edilmedi. Sonuç olarak, 55 prematüre bebek, bir aylık izleminde PDA'sı kapanan 33 matür yenidoğan bebek ve patent foramen ovale (PFO) tanısı alan 174 bebek çalışmaya dâhil edilmedi.

Kardiyak kökenli olduğu düşünülen santral siyanozlu, göğüs oskültasyonunda üfürüm duyulan, akciğer hastalığı ile açıklanamayan takipne veya dispnesi olan , trizomi fenotipi, diyabetik annesi olan yenidoğanlar aynı pediatrik kardiyolog tarafından değerlendirildi. Elektrokardiyografi, telekardiyografi ve ekokardiyografi ve kan gazı değerlendirmeleri yapıldı. Ekokardiyografik incelemede (General Electic-Vivid 3 Vingmed, Horten, Norway) 7S transduser kullanıldı. Doğumsal kalp hastalığı tanısı alan 105 hastanın yatış tanısı, anne yaşı, doğumsal kalp hastalığı olan kardeş öyküsü, anne öyküsünde diyabet, sistemik lupus eritematozus (SLE), radyasyona maruz kalma, gebelikte TORCH infeksiyonu, sigara ve alkol kullanımı, akraba evliliği, ailede doğumsal kalp hastalığı gibi faktörler, fizik muayene bulguları, ekokardiyografi bulguları kaydedildi. Cerrahi tedavi ve cerrahi tedavi sonrası sağ kalım oranları değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) analiz programı ile yapıldı. Sonuçlar ortalama±standart sapma şeklinde belirtildi. Sürekli değişkenler ile ilgili farklılıkların varlığı student t-testi ile kategorik değişkenler arasında farklılık olup olmadığı ise ki-kare testi ile araştırıldı.

BULGULAR

Değerlendirmeye alınan 367 hastadan 105'ine doğumsal kalp hastalığı tanısı konuldu. Ortalama anne yaşı 27±8 (17-42) olarak bulundu. Yenidoğan servisine yatırılan 6297 hasta içinde doğumsal kalp hastalığı sıklığı %1.6 olarak belirlendi. Bu dönemde tanı alan hastaların %61.9'u siyanotik olup, bunların da %87,5'u kombine kardiyak defekt şeklindeydi. Hastaların 57'si (%54.3) kız, 48'i (%45.7) erkek, %21.9'u matür, %78.1'i prematürdü. Doğum ağırlıkları 274±680.8 g (1215-4430) arasında değişmekteydi. Hastaların tanı yaşı siyanotik olanlarda 1.gün, asiyanotik olanlarda ise 2. gündü. Hastaların %16'sında akraba evliliği vardı. Yüzde 2.9'unun ise kardeşinde doğumsal kalp hastalığı olduğu saptandı. Tüm kardiyak defektler görülme oranlarına göre

ventriküler septal defekt (VSD) %34.3, patent duktus arteriosus (PDA) %14.3, atriyal septal defekt (ASD) %10,5, büyük arter transpozisyonu (BAT) %6.6, aort koarktasyonu (AK) %6.6, atriyoventriküler septal defekt (AVSD) %5.7, pulmoner stenoz (PS) %5.7, Fallot tetralojisi (FT) %4.8, pulmoner atrezi (PA) %3.8, aort stenozu (AS) %3.8, hipoplastik sol kalp (HLH) %2.9, tek ventrikül %1.9 şeklinde sıralanmaktaydı (Tablo 1). Down Sendromlu 11 yenidoğan bebekte VSD (%27.2), AVSD (%18.2) ve ASD (%18.2), PDA (%9.1), PA (%9.1), BAT (%9.1), TOF (%9.1) sıklıkta tespit edilmiştir. Altı diyabetik anne bebeğindeyse ASD %33.4, VSD %33.4, PDA %16.6, PS %16.6 sıklığında görüldü.

TGA, AK, HLH, tek ventrikül, AS erkeklerde daha sık görülürken; PDA, VSD, AVSD, FT, pulmoner atrezi ve PS kızlarda daha sık olması istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 2) ($p<0.05$).

Asiyanotik yenidoğanlarda en sık görülen doğumsal kalp hastalığı %34.3 VSD iken, siyanotik olanlarda %6.6 ile BAT idi.

DKH olan 64 hastada (%60.9) asidoz tespit edildi. Kompleks doğumsal kalp hastalıklarının %87,5'inde, izole doğumsal kalp anomalilerinin ise %35.6'sında parsiyel 02 basıcı 50 mmHg altında bulundu (Tablo 3). KKH yeni doğanlar içinde kombine kardiyak defekti olan olgularda oksijen satürasyonu izole kardiyak defektli hastalara oranla önemli derecede düşüktü ($p<0.05$).

Tablo 1. Doğumsal kalp hastalıklı 105 hastanın tanılara göre dağılımı.

Kardiyak Defekt	n	%
Ventriküler Septal Defekt	36	34.3
Patent Duktus Arteriozus	15	14.3
Atrial Septal Defekt	11	10.5
Büyük Arterlerin d-Transpozisyonu	7	6.6
Aort Koarktasyonu	7	6.6
Atrioventriküler Septal Defekt	6	5.7
Fallot Tetralojisi	5	4.8
Pulmoner Stenoz	5	4.8
Tek Ventrikül	2	1.9
Pulmoner Atrezi	4	3.8
Aort Stenozu	4	3.8
Hipoplastik Sol Ventrikül	3	2.9
Toplam	105	100

Tablo 3. İzole ve kompleks doğumsal kalp hastalıkları ile hipoksi ilişkisi.

PaO_2 basıncı	İzole		Kompleks		p
50 mmHg'nın altı	26	%35.6	28	%87.5	
50 mmHg'nın üstü	47	%64.4	4	%12.5	0.001
Toplam	73	100	32	100	

Tablo 2. Doğumsal kalp hastalıklı yenidoğanların, tanılı grupları içinde cinsiyet dağılımı.

Kardiyak Defekt	Kız n	%	Erkek n	%	Toplam n	P
PDA	9	60	6	40	15	<0.05
ASD	6	54	5	46	11	>0.05
VSD	21	58	15	42	36	>0.05
AVSD	4	66	2	34	6	<0.05
BAT	3	42.8	4	57.2	7	<0.05
TOF	3	60	2	40	5	<0.05
A.KOARKTASYONU	2	28.5	5	71.5	7	<0.05
HİPOPLASTİK SOL KALP	1	33.4	2	66.6	3	<0.05
TEK VENTRİKÜL	0	0	2	100	2	<0.05
PA	3	75	1	25	4	<0.05
PS	4	80	1	20	5	<0.05
AS	1	25	3	75	4	<0.05

Tablo 4. Doğumsal kalp hastalarından kardiyoloji konsültasyonu istenme nedenleri.

Konsültasyon nedeni	n	%
Üfürüm	41	39.3
Siyanoz	36	34.2
Takipne, dispne	11	10.4
Diyabetik Anne Bebeği	6	5.7
Trizomi Sendromu Fenotipi	11	10.4
Toplam	105	100

Tablo 5. Tanılarına göre erken cerrahiye sevk edilme oranları.

Kardiyak Defekt	Tanı alan olgular	Cerrahi tedavi	*%	**%
ASD	11	1	9.09	0.95
VSD	36	4	11.1	3.80
AVSD	6	4	66.6	3.80
BAT	7	7	100	6.70
PS	5	1	20	0.95
A.KOARKTASYONU	7	4	57.1	3.80
PDA	15	1	6.6	0.95
HİPOPLASTİK SOL KALP	3	3	100	2.90
TEK VENTRİKÜL	2	2	100	1.90
PA	4	4	100	3.80
TOF	5	2	40	1.90
AS	4	1	25	0.95
Toplam	105	34	-	32

**%:KKH tanı gurupları içindeki dağılımı.*
***%:KKH tanısı alan tüm hastalar içindeki dağılım oranları.*

Tanı alan hastaların annelerinde sistemik hastalık olarak en sık diyabetes mellitus (%5.7) bulunmaktaydı. Diğerleri ise 2 annede DKH (opere VSD ve ASD), hipertiroidi, sistemik hipertansiyon (%2.7) idi. Annelerin %13.3'ü antibiyotik, %5.7'si insülin, %2.9'u hipertansiyon, %0.9'u hipertiroidi tedavisi almıştı.

Tanı alan bebeklerin %89'u kadiyovasküler sistem dışı nedenlerle kliniğe yatırılmıştı. En sık yatış nedenini solunum sıkıntısı oluşturmaktaydı. Yüzde 36.4'ü geçici taşipne, %21.9'u prematüriteye bağlı taşipne, %12.6'sı yenidoğan infeksiyonu, %10.4'ü üfürüm, %5.7'si siyanoz, %3.8'i ise indirekt hiperbilirubinemi idi. Kardiyovasküler sistem kaynaklı nedenler içinde en sık yatış nedeni ise üfürümdü.

Tablo 6. Opere olan 25 olgunun tanılara göre dağılımı.

Kardiyak Defekt	n*	n**	%**	%*
ASD	11	1	9	0.95
VSD	36	3	8.3	2.87
AVSD	6	2	33.3	1.9
BAT	7	6	85.7	5.7
Pulmoner Stenoz	5	1	20	0.95
A.Koarktasyonu	7	3	42.8	2.87
Pulmoner atrezi	4	4	100	3.8
Fallot Tetralojisi	5	2	40	1.9
Aort Stenozu	4	1	25	0.95
Tek Ventrikül	2	2	100	1.9
Toplam	87	25	------	23.8

**%: KKH tanısı alan 105 hasta içindeki dağılım oranları.*
***%: KKH tanı grupları içindeki dağılım oranları.*
**n: KKH tanı grupları içindeki sayıları.*
***n: Opere olan 25 hastanın içindeki sayıları.*

Diğer nedenler ayrıntılı olarak sunulmuştur (Tablo 4).

Tanı alan hastalardan 34'üne (%.32) cerrahi tedavi önerilmişti (Tablo 5). Toplam tanı alan 105 hastadan 25'i (%23.8) opere olmuştu (Tablo 6). Operasyon önerilen hastalardan 11'i (%32.3) henüz opere olamadan, 2 hasta (%5,9) ise operasyon sonrası dönemde kaybedilmişti. Operasyon öncesi hastaların çoğunluğu kalp yetersizliği nedeniyle kaybedilmişti (Tablo 7). Operasyon sonrası kaybedilen 2 hasta ise tek ventrikül fizyolojisinde önemli pulmoner stenozu olan şant yapılan hastalardan oluşuyordu. Böylece toplam tanı alan 105 hastadan 25'i (%23.8) opere edilmişti. Öte yandan DKH'ları nedeniyle ölüm oranı %12.3 bulunmuştur. Exitus olan hastaların tanılarına göre oranları Tablo 8'de verilmiştir. Mortalitenin önemli bir kısmını tek ventrikül ve hipoplastik sol ventrikül gibi tamiri zor olan kompleks siyanotik DKH'ları oluşturuyordu.

TARTIŞMA

Doğumsal kalp hastalığı fetal ve neonatal dönemdeki kalple ilgili en yaygın malformasyon olup, nedeni az bilinen heterojen bir grubu temsil eder [4]. Doğumsal kalp hastalığı sıklığı tüm canlı doğumlarda yaklaşık %0.5-0.8 olup, bu oran ölü doğumlarda

%3-4'e, spontan düşüklerde %10-25'e, prematüre yeni doğanlarda %2'ye kadar yükselmektedir [5]. Prematürelerde doğum ağırlığı ile ters orantılı olarak PDA'nın açık kalma oranı artar. Otuz iki haftanın üstünde doğan prematüre bebeklerde duktus açıklığı oranı %20 iken, 28 haftanın altında doğan bebeklerde bu oran %60'tır. Bunun nedeni prematürelerde sık görülen hipoksi ve duktus immatüritesidir. Dolayısıyla prematürelerde duktus, bebek büyüdükçe çoğunlukla spontan olarak kapanır [6]. Yine izole PFO DKH olarak kabul edilmez [7]. Bu nedenle çalışmamızda; takiplerde PDA'sı kapanan matür yeni doğanlar, izole PDA saptanan prematüreler ve izole PFO saptananlar çalışmamıza dâhil edilmedi. DKH sıklığı %1.6 (105/6297) olarak bulundu. Ekokardiyografi ile değerlendirilen ve fizyolojik kabul edilen defektler de dâhil edilseydi bu oran %5.8 (367/6297) olarak bulunacaktı. Yapılan bir çalışmada; prematüre ve matür yenidoğan servislerinde yatırılarak takip edilen 3123 hasta içerisinde, izole PFO ve üçüncü gün kontrolünde PDA'sı kapanan hastalardaki defektler fizyolojik olarak kabul edilerek doğumsal kalp hastalığı sıklığı % 4.9 olarak bildirmiştir [8]. Aydoğdu ve ark. [9] ise benzer çalışmalarında, yoğun bakım ünitelerinde 6 yılda yatan 845 hastayı retrospektif olarak değerlendirip, ilk 3 günde saptanan minimal PDA tanısı alan hastaları çalışmaya dâhil etmeyerek, bu oranı %6,6 (56/845) olarak bildirmiştir. Tüm canlı yenidoğanlar ile kıyaslandığında hasta yenidoğanlar arasında bu oranın daha yüksek olması beklenen bir sonuçtur.

Doğumsal kalp hastalığı olan yenidoğanlar özellikle yaşamın ilk günlerinde asemptomatik olabileceğinden, çoğunlukla kalp damar sistemi dışında nedenlerle yatırılırlar. Güven ve ark.'nın [8] yaptığı çalışmada, tanı alan hastaların %59'unun hastaneye yatış nedeni kardiyovasküler sistem dışı nedenler olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da bu oran %83.9 olarak bulundu. Çalışmamızda bu oranın daha yüksek bulunmasının nedeni asiyanotik DKH'larının daha çok kompleks olmayan kardiyak defektlerle birlikte olması ve sıklıkla solunum sıkıntısı ön planda olarak, acil polikliniklerinden kliniğe yatış sonrası üfürüm duyulması ya da tedaviye rağmen, solunum sıkıntısının gerilememesi ile kardiyoloji konsültasyonu istenmesiyle tanı konulmasıdır. Çalışmamızdaki ilk tanı yaşı asiyanotik hastalarda 2. gün, siyanotik hastalarda ise 1. gün olarak bulundu. Siyanotik hastalardaki tanı yaşının biraz daha erkene kaydığı görülebiliyorsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü. 1997-2002 yılları arasında yapılan bir çalışmada KKH ile doğan bebeklerin %70 oranında tanı aldığı gösterilmiştir [10]. Çalışmamıza baktığımızda KKH tanısının doğum sonrası ilk günlerde konulduğunu gördük.

Literatürde DKH'larının kendi içinde dağılımlarına bakıldığında VSD %25-30 oranıyla ilk sırada yer almakta olup, siyanotik KKH'ları içinde en sık BAT karşımıza çıkmaktadır [4,5,11]. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda %34.3 ile VSD en sık görülen KKH olarak tespit edilmiştir. Siyanotik kalp hastalıkları içinde ise %6.6 ile BAT ilk sırada yer almaktadır. Literatürde BAT %3-5 oranları ile bildirilmektedir [5]. Sonuçlarımız literatürü desteklemektedir.

Genel olarak cinsiyet dağılımına bakıldığında, çalışmamızda KKH tanısı alanların 57'si (%54.3) kız bebekken, 48'i (%45.7) erkek bebekti. Siyanotik hastaların %64'ü erkek, asiyanotik hastaların ise %56.6'sı kız idi. Asiyanotik KKH'larının kızlarda daha sık görülmesinin nedeni bu gurupta, PDA, ASD gibi kızlarda daha fazla görülen KKH'nın kalp hastalığının bulunması ile açıklayabiliriz. Siyanotik KKH'larının erkeklerde daha fazla saptanmış olması, literatürdeki ciddi ve kompleks kalp defektlerinin erkeklerde daha fazla görülmesi bilgisi ile uymaktadır. Aydoğdu ve ark. [9] çalışmalarında da cinsiyetler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Doğum öncesi dönemde akciğerlere yönlenen kanın büyük kısmı duktus aracılığı ile aorta yönelmektedir. Doğumdan sonra bebeğin ilk nefesini alması ile birlikte pulmoner basınç düşer. Duktus önce fonksiyonel sonrasında anatomik olarak kapanır. Prematüre doğumlarda ise akciğer matürasyonu tam olarak tamamlamadığından PDA için bir risk

oluşur [4,11,12]. Hoffman'da çok erken prematüre doğumlarda veya ölü doğumlarda DKH'nın daha sık olduğunu bildirmiştir [13]. Bizim çalışmamızda ise DKH tanısı alanların %78.1'i prematüre iken %21.9'u matür olarak bulunmuştur.

Yenidoğan döneminde fizik muayenede üfürüm duyulması DKH'nı işaret eden en önemli bulgudur. Sağlıklı yenidoğanlarda ilk haftalarda yapılan rutin muayene ile DKH'larının ancak %50'den azı saptanabilir. Üfürüm varlığında ise bu oran %54'e çıkmaktadır [5]. Zamanında doğan bebeklerde duyulan üfürümlerin %50'sinden fazlası masum üfürümlerdir. Bunların da en sık görüleni pulmoner stenoz ve PDA ile ayırıcı tanısı zor olabilen pulmoner akım üfürümüdür [6,14]. Çalışmamızda en sık kardiyoloji konsültasyonu istenme nedeni %39.3 ile üfürüm duyulmasıydı.

Genel olarak kardiyak defektler sporadik olgular olarak kabul edilmekle birlikte annede, babada ya da kardeşte hastalık olduğunda, diğer kardeşlerde de görülme riskinin arttığı bilinmektedir. Diğer kardeşlerde görülme riski defektle ve ailede bulunan hasta sayısı ile ilişkilidir. DKH olgularının %2 ile %4'ü, bilinen çevresel ya da istenmeyen maternal nedenlerle ilişkilidir. Maternal diyabetes mellitus, fenilketonüri veya sistemik lupus eritematosus, doğumsal rubella sendromu ve maternal ilaç alımını (lityum, talidomid, warfarin, etanol, antimetabolit ve antikonvilzanlar) kapsayan teratojenik etkiler ile ilişkili olabildiği bilinmektedir [5,11]. Çalışmamızda DKH tanısı alan hastaların %16'sının anne ve babaları arasında akraba evliliği olduğu, %21.9'unda ise maternal ilaç kullanımı olduğu görüldü. Fakat bu ilaçlar içinde teratojenik potansiyeli olan ilaçlar yoktu.

Kromozomal hastalıklar ile kardiyak defektler arasında en iyi bilinen ilişki trizomi 21'li bebeklerde görülen anomalilerdir. Down sendromlu olguların %40'ında KKH bulunmakta ve bunların da yaklaşık yarısı AV kanal defektidir. Kalan patolojilerin çoğunu ise VSD, ASD, PDA oluşturmaktadır [15]. Ülkemizde yapılan çalışmalara baktığımızda Kuzucu ve ark.'nın 2004-2005 yıllarında yaptığı çalışmada, % 38,8 ile VSD ilk sırada olup, %24,4 ile AVSD ikinci sırada yer almaktadır [16]. Aydoğdu ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise %42.9 ile VSD ilk sırada yer almakta olup, %37,5 ile ASD ikinci sırada yer almaktadır [9]. Bizim çalışmamızda ise %27.2 ile VSD ilk sırada olup, %18.2 ile AVSD ve ASD ikinci sırada yer almaktadır. Bu bulgular literatür ile uymazken, ülkemizde yapılan çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Diyabetik anne bebeklerinde en sık görülen anomali DKH'ıdır. Bundan diyabetin hem teratojenik hem de metabolik etkileri sorumludur. Bu oran %1.3 ve üzeri olarak bildirilmektedir. Asimetrik septal hipertrofi, VSD, ASD, pulmoner stenoz sıklıkla görülen anomalilerdir [17,18]. Bizim yaptığımız çalışmada ise %33.4 oranında ASD ve VSD görüldüğü saptandı. Bu bilgiler literatür ile uyumlu bulundu.

Çalışmamızda KKH tanısı alan hastaların %61.9'u siyanotikti. Siyanotiklerin oranının bu dönemde fazla olmasının nedeni erken dönemde semptomatik olması ve yoğun bakım gereksiniminin daha fazla olmasıyla açıklanabilir. Bu olguların da %87,5'i kompleks kardiyak defektlerdi. Elde etiğimiz bilgilerin literatür ile uyumlu olduğu görüldü.

Çalışmamızda KKH tanısı alan hastalarda, cerrahi tedavi planlanan en sık tanılar; hipoplastik sol ventrikül, büyük arterlerin komplet transpozisyonu, tek ventrikül, pulmoner atrezi idi. Yüz beş hastanın 34'üne cerrahi tedavi endikasyonu konuldu. Bu hastaların bazıları yoğun bakım izleminde opere olamadan kaybedildi. Yirmi beş hasta ise opere olabildi. Cerrahi tedavi oranı %23.8 olarak bulundu. Mert ve ark.'nın 1993 yılında 12.453 hasta tarayarak yapmış oldukları bir çalışmada, en sık üç tanı, sıklık sırasına göre; TGA, PDA ve hipoplastik sol kalp (HLL) olarak bulunmuş olup cerrahi tedavi oranı %11.3 olarak saptanmıştır [19]. Çalışmamızda da bulmuş olduğumuz opere olan olgulardaki tanılar ile benzerlik göstermekle birlikte, operasyon oranı daha yüksek bulundu. Bunu hasta sayımızın diğer çalışmadan daha az olması ve günümüzde gelişmiş olan yoğun bakım koşulları ile daha fazla hastanın yaşatılarak opere olma şansının doğması ile açıklayabiliriz.

Çalışmamızda eksitus oranı %12.3 olup, kaybedilen hastaların ölüm nedenleri; en sık kalp yetmezliği, infeksiyon ve pnömoni idi. Kaybedilen hastaların ölüm nedenleri diğer çalışmalarla benzerlik göstermekle birlikte ölüm oranı daha düşük bulunmuştur. Bu da diğer çalışmaların daha eski yıllarda yapılmış olması ve günümüz yoğun bakım koşullarının daha iyi olması, hastaların daha erken tanı ve tedavi alması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda ölüm nedenleri değişmekle birlikte, hastada var olan doğumsal kardiyak defekte göre değerlendirildiğinde kaybedilen hastalar içinde %23 ile ilk sırayı HLL almaktadır. 2003-2006 yılları arasında Amerika'da yapılan bir çalışmada, 11.383 yeni doğan içinde KKH'larına bağlı ölümlerde %27 ile ilk sırada HLL yer aldığı bildirilmiştir [20].

Sonuç olarak, hemodinamik farklılıklar nedeni ile yenidoğan dönemi doğumsal kalp hastalığı tanısında zorlukları olan bir dönemdir. Yenidoğan kliniklerinde tanı alan doğumsal kalp hastalıklı bebeklerin çoğunluğu kalp damar sistemi dışı nedenlerle hastaneye yatırılırlar. Yatış nedenine bakılmaksızın dikkatli muayene, doğumsal kalp hastalıklarının erken tanı ve tedavisinde önemlidir. Çalışmamız ve diğer literatür bilgileri ışığında yenidoğan kliniğine yatırılan her hastaya dikkatli bir kardiyak muayenenin yapılması ve patolojik bulgular saptandığında kardiyak değerlendirme yapılması erken bebek ölümlerinin azaltılmasında önemli bir basamaktır.

KAYNAKLAR

1. Samânek M. Children with congenital heart disease: probability of natural survival. *Pediatr Cardiol* 1992;13:152-8. PMid:1603715
2. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ et al. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington Infant Study. *Am J Epidemiol* 1985;121:31-6. PMid:3964990
3. Karaaslan S, Başpınar O, Oran B, Baysal T, Elmacı AM, Yorulmaz A. Prevalence and distribution of children with congenital heart diseases in the central Anatolian region, Turkey. *Turk J Pediatr* 2004;56:14-9.
4. Gürkan B. Konjenital kalp hastalıklarının değerlendirilmesi. İçinde: Yurdakök M, Erdem G, (eds). Türk Neonatoloji Derneği Neonatoloji Kitabı, 1. baskı. Alp Ofset, Ankara, 2004. p.503-504.
5. Bernstein D. Congenital heart disease. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB ed(s). Nelson textbook of pediatrics. 17th ed. Philadelphia, Saunders, 2004. p.1499-1554.
6. Çil E. Yenidoğan ve prematürelerde patent duktus arteriyozus. *Güncel Pediatri* 2006;3:69-71.
7. Tanman B, Cantez T, Dindar A. Doğumsal kalp hastalıkları. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T, (eds). Pediatri. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002. s.947-73.
8. Güven H, Rahmi Bakiler A, Kozan M, Aydınlıoğlu H, Helvacı M, Dorak C. Yenidoğan servislerinde konjenital kalp hastalıkları. *Çocuk Sağlığı ve Hast Dergisi* 2006;49:8-10.
9. Aydoğdu SA, Türkmen M, Özkan P. Adnan Menderes Üniversitesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde izlenen bebeklerde doğumsal kalp hastalığı sıklığı. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2008;9:5-8.
10. Park MK. Obstructive lesions. In: Park MK (ed). Pediatric cardiology for practitioners.4th ed. St.Louis, Mosby, 2002. p.155-73.
11. Morris CD. Lessons from epidemiology for the care of women with congenital heart disease. *Prog Pediatr Cardiol* 2004;1:5-13. http://dx.doi.org/10.1016/j.ppedcard.2003.09.003
12. Canbaz S. Atriyal septal defekt ve cerrahi tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2006;2:28-35.
13. Hoffman JLE, Rudolph AM. The natural history of ventricular septal defects in infancy. *Am J Cardiol* 1965;16:634-53. http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(65)90047-0
14. Nisanoğlu V, Erdil N, Battaloğlu B. Pulmoner atrezi ve cerrahi tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2006;2:40-50.
15. Rosenzweig EB, Gersony WM, Barst RJ. Eisenmenger syndrome in ventricular septal defect patients. *Progress in Pediatric Cardiology* 2001;14:175-80. http://dx.doi.org/10.1016/S1058-9813(01)00130-8
16. Kuzucu A, Vindinlison S, Kibar AE, Ekici F, Alpan N, Çakar HT. Down Sendromunda Kardiyolojik değerlendirme. *Genel Tıp Dergisi* 2008;18:105-10.
17. Saenz RB, Beebe DK, Triplett LC. Caring for infants with congenital heart disease and their families. *American Family Physician* 1999;59:1857-68. PMid:10208705
18. Edwards WD. Classification and terminology of cardiovascular anomalies. In: Allen HD, Gutgessell HP, Clark EB, Driscoll DJ (eds). ''Moss &Adams Heart Disease in İnfants, Children,and Adolescent including the Fetus and Young Adult. 6th. ed. Philadelphia, Lippincott, Williams and Wilkins, 2001:118-37.
19. Mert Z, Cantez T, Kalay T. Yenidoğanlarda konjenital kalp hastalıklarının sıklığı, tanı dağılımı, kısa süreli prognoz ve risk faktörleri. İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü Uzmanlık Tezi. İstanbul 1993: s.30-45.
20. Centers for Disseas Control and Prevention (CDC) *MMWR Morb Mortal Wkly Rep (editorial)*. 2010;24:1208-11.

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2012; 2(3):148-153
doi:10.5222/buchd.2012.148

Klinik Araştırma

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde vankomisine dirençli enterokok kolonizasyonu yönetimi: Bir salgından çıkarılan dersler

Management of vancomycin-resistant enterococci colonization in a neonatal intensive care unit: Lessons from an outbreak

Fatma KAYA KILIÇ, Şebnem ÇALKAVUR, Özgür OLUKMAN, Gülten ERCAN, Yeliz ORUÇ, Dilek ÖZKÖK, Derya OKUR, Gamze GÜLFİDAN, İlker DEVRİM, Füsun ATLIHAN

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

ÖZET

Amaç: Vankomisine dirençli enterokoklar (VRE) gibi dirençli mikroorganizmalar yüksek riskli hasta gruplarında, nozokomiyal infeksiyonlar için önemli bir risk oluşturmaktadır. VRE ile kolonize belirtisiz hastalar enterokokların yoğun ortam kolonizasyonları nedeniyle hastane ortamı ve tıbbi cihazlarda uzun süre bulunabilmesi, hastalarla, çevre ve aletlerle devamlı temas halindeki sağlık çalışanlarının elleri aracılığıyla diğer hastalar için taşıyıcı rolü oynarlar. Böylece etken hastane içinde yayılabilir. Yenidoğan Yoğun Bakım Üniteleri (YYBÜ) VRE kolonizasyonu açısından riskli birimler kabul edilmektedirler. Bu makalede, hastanemiz 2. basamak YYBÜ'nde 2010 yılında gelişen VRE kolonizasyonu salgınındaki tecrübelerimizi ve salgın yönetiminden çıkardığımız dersleri paylaşmayı amaçladık.
Yöntemler: Çalışmamızın ilk bölümünde indeks olguda VRE izolasyonunu takiben 506 bebekten rektal sürüntü kültürleri alınarak VRE kolonizasyon oranı belirlenmiştir. İkinci bölümde, infeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanması sonrasında kolonizasyon oranlarının saptanması için aktif sürveyans çalışmalarına devam edilmiştir.
Bulgular: 1155 hastadan 3163 rektal sürüntü örneği alınmış, VRE kolonizasyon oranı %0,6 (n=7) olarak bulunmuştur.
Sonuç: Yatan hastalarda VRE kolonizasyon durumunu bilmek, bakteriyemi ve sepsisi engellemek ve gerekli izolasyon önlemlerinin alınması için gereklidir. YYBÜ'lerinde yürütülen aktif sürveyans çalışmaları %0,5-%2,2 oranında VRE kolonizasyonunu ortaya koymaktadır. Ünitemizde VRE kolonizasyonu saptanmasından sonra başlatılan sıkı izolasyon önlemleri ve sürveyans çalışmalarıyla salgını kısa sürede kontrol altına almayı başardık. Son yıllarda yenidoğanın geç sepsisinde glikopeptid kullanımı vazgeçilmez olmuştur. Çalışmamızda salgın sırasında %8,1 bulunan VRE pozitifliği, antibiyoterapi protokolleri değiştirilmemesine karşın, alınan diğer önlemler sonrasında %0,6'ya düşürülebilmiştir. Bu makalede VRE oluşumunda gereksiz glikopeptid kullanımının sınırlandırılması, VRE yayılımında el yıkama ve izolasyon başta olmak üzere infeksiyon kontrol önlemlerine dikkatle uyulması vurgulanmak istenmiştir.

Anahtar kelimeler: Yenidoğan, kolonizasyon, vankomisine dirençli enterokok, yenidoğan yoğun bakım, glikopeptid

ABSTRACT

Objective: Vancomycin-resistant enterococci (VRE) have emerged as important causes of nosocomial infections in high-risk patients. Asymptomatic VRE colonized patients may act as potential reservoirs for other patients via hands. Infectious agents can spread rapidly within the same hospital. NICU are accepted to be at high-risk in terms of VRE colonization. We aimed to present our experience of a VRE colonization outbreak in the level-II NICU in 2010 and share the lessons we took from management of an outbreak.
Methods: Rectal swab samples were collected from 506 infants following isolation of VRE from the index case and VRE colonization ratio was calculated. Active surveillance studies were sustained to determine the colonization ratios after the implementation of infection control measures.
Results: A total of 3163 rectal swab samples were collected from 1155 infants. The VRE colonization ratio was calculated as 0.6% (n=7).
Conclusion: It's important to be aware of VRE colonization in hospitalized patients both for preventing sepsis, and for taking necessary infection control measures. Results of active surveillance studies in NICUs indicate a VRE colonization ratio of 0.5-2.2%. With the help of strict isolation measures and surveillance studies that we had implemented immediately after VRE isolation, we managed to get the outbreak under control in a short period of time. Glycopeptides have become irrevocable agents for late-onset sepsis of the newborn. VRE positivity was found to be 8.1% during the outbreak. Despite the modification of antibiotherapy protocols, we could reduce this ratio to 0.6% with the help of other precautions. We wanted to emphasize the restriction of unnecessary glycopeptide usage and the importance of strict adherence to infection control measures, especially handwashing and isolation.

Key words: Newborn, colonization, vancomisin resistant enterococcus, neonatal intensive care, glicopeptid

Alındığı tarih: 14.08.2012
Kabul tarihi: 16.08.2012

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Fatma Kaya Kılıç, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir
e-mail: fatmakayakilic@hotmail.com

GİRİŞ

Enterokoklar virülansı düşük mikroorganizmalar olmalarına rağmen, çeşitli antibiyotiklere intrensek direnç göstermeleri ve yeni direnç geliştirme yeteneklerinden dolayı nozokomiyal infeksiyonların önemli etkenleri arasında sayılmaktadır [1,2]. 1989'dan 1993'e NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance)'a bildirilen VRE (vankomisine dirençli enterokok) oranı %0,3'ten %7,9'a yükselmiştir. Özellikle yoğun bakımlarda bu artış daha belirginleşip, %0,4'ten %13,6'ya çıkarak 34 kat artış saptanmıştır [3]. Yalnızca hastanede yatan hastalardan değil, toplum kökenli infeksiyonlardan da VRE izole edilmektedir. Hastanede yatan hastalarda VRE kolonizasyonu %1,5-32 iken, ayaktan izlenen hastalarda %1-3,5 olarak bulunmuştur [4]. İlk VRE türleri 1986'da Avrupa'da bildirilmiştir [5]. Ülkemizde ise ilk VRE suşu 1998 yılında Akdeniz Üniversitesi'nden bildirilmiş, bunu 1999 yılında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Ankara Gülhane Askeri Tıp Akademisi'nden bildirilen diğer olgular takip etmiştir [6,7]. Çocukluk yaş grubunda Çocuk Yoğun Bakım Üniteleri, Yenidoğan Yoğun Bakım Üniteleri (YYBÜ), hematoloji ve onkoloji üniteleri VRE kolonizasyonu açısından riskli bölümlerin başında gelir. VRE ile kolonize hastalar genellikle belirtisiz olduğu için yüksek risk grubuna giren hastalardan sürveyans kültürleri alınmadığı sürece, bu kaynağın büyüklüğünün saptanması olası değildir. Bu nedenle kolonizasyonun erken saptanması, olası infeksiyonların oluşumunu engelleyeceği için önem taşımakta ve belirli aralıklarla taramaların yapılması gerekmektedir [8]. Hastanemiz hizmet verdiği alan kendi coğrafi bölgesinin ötesine taşan, yılda 3000 yenidoğanın yatırılarak izlendiği ve günde 10-15 yeni yatış ve çıkışın yapıldığı hasta döngüsünün çok hızlı olduğu bir eğitim ve araştırma hastanesidir. Bu nedenle yazımızda; hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesi 2. düzeyinde 2010 yılı Kasım ayında gelişen VRE kolonizasyonu salgınının öğrettikleri, salgın yönetiminin paylaşılması ve sürveyans çalışmalarının önemi vurgulanmak istenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastanemiz YYBÜ toplam 80 yataklı olup, 60 yatak 3. düzey yoğun bakım, 20 yatak 2. düzey olarak, farklı sağlık personeli ve yardımcı sağlık personeli kadrosuyla iki servis olarak ayrı fiziki ortamlarda hizmet vermektedir [9].

İkinci düzey YYBÜ'nde toplam 9 doktor, 46 hemşire, 12 yardımcı sağlık personeli çalışmakta olup, mesai saatlerinde 5-6 hastaya bir hemşire, nöbetlerde ise 7-8 hastaya bir hemşire bakım vermektedir. YYBÜ'nde geç sepsis ve çok geç sepsis [10] antibiyoterapi protokolümüz, vankomisin veya teikoplanin ile piperasilin tazobaktam veya meropenem kullanımı şeklindedir.

Çalışma 2 basamaklı olarak yapılmıştır. Çalışmanın birinci basamağı 2010 yılı Kasım ayında YYBÜ 2. düzeyinde uzamış sarılık ve idrar yolu infeksiyonu nedeniyle yatırılıp sonrasında taburcu edilen bir hastanın (olgu sıfır) kan kültüründe VRE üremesi saptanması ile başlamış olup, indeks olgu ile olası temaslılardan (aynı odada izlenen hastalar) ve yatan diğer hastalardan rektal sürüntü örnekleri alınmak suretiyle kolonizasyon belirlenmiştir. Çalışmanın ikinci basamağı ise kolonizasyon sonrası 2010 yılı Şubat ayına dek olan aktif sürveyans sonuçlarından oluşmaktadır. Bu basamakta salgın sonrası İnfeksiyon Kontrol Komitesi (İKK) kararları gereği günümüze dek YYBÜ'nde yatan tüm hastalardan düzenli bir şekilde her ayın ilk haftasında ve yeni yatışlardan yatış sırasında kültür ve "polymerase chain reaction'' (PCR) için rektal sürüntü örnekleri alınmıştır.

Örnekler VRE tarama Agar besiyerine (Biomerieux -France) ekildi. Üreyen mikroorganizmaların tanımlama işlemleri Vitek 2 Compact otomatize tanımlama cihazında (Biomerieux-France) yapılmıştır. Tanımlama yapılan vankomisine dirençli "*Enterococcus faecium*'' suşları için antibiyotik duyarlılığı MIC yöntemi ile aynı cihazda çalışıldı ve VRE pozitif saptanan hastalardan ve VRE negatif

olası temaslılardan birer hafta ara ile üç kez daha rektal sürüntü örnekleri alındı.

BULGULAR

VRE kolonizasyon salgınındaki olgu sıfır uzamış sarılık, idrar yolu infeksiyonu tanısıyla yatırılıp tedavisi tamamlandıktan sonra şifayla taburcu edilen, taburculuk sonrası raporlanan kan kültüründe vankomisine dirençli "*Enterokokus faecium*'' üremesi saptanan bir bebek olarak belirlendi. Hasta tam şifayla taburcu edilmesine rağmen, kan kültüründeki üreme nedeniyle yine yatırıldı. Genel durumu iyi, fizik bakısı normal olan, infeksiyon kriterleri negatif bulunan, yinelenen kontrol kan ve idrar kültürlerinde üreme olmayan hastanın alınan rektal sürüntü kültüründe VRE üremesi saptandı. Soyutlanan izolatın klinik önemi dikkate alınarak, ünitemizde zaten sürdürülmekte olan aktif sürveyans protokolleri gereği, önce VRE pozitif saptanan hasta ile aynı odada bulunan bebeklerden, daha sonra da YYBÜ'nde yatan tüm hastalardan rektal sürüntü kültürleri gönderildi.

İlk taramada indeks olguyla aynı odayı paylaşan 13 bebekten alınan rektal sürüntü örneklerinin tümünde VRE kolonizasyonu saptandı. VRE pozitif rektal sürüntüsü olan 13 olgu, izolasyon odasında izole edildiler. Rektal sürüntü sonucu flora olarak raporlanan tüm hastalarsa temiz kabul edilip ayrı odalarda izole edildiler. Bu sırada infeksiyon kontrol önlemleri artırılarak personel kümelemesi yapıldı. El yıkamanın önemi, yineleyen eğitimlerle vurgulandı ve düzenli olarak denetlendi. Sekiz saatte bir oda ve tıbbi araç gereçlerin temizlik ve dezenfeksiyonu yapıldı. Temizlik öncesi ve sonrası ortam kültürleri alındı. Beş gün süreyle kliniğe yeni hasta yatışı durduruldu. İlk tarama kültürlerinin sonuçlanmasından bir gün sonra, 6 bebeğin rektal sürüntülerinde VRE pozitifliği saptandı. Alınan sıkı önlemler sonucunda salgının 13. gününde yeni hasta kabulüne başlandı. Salgın süresince YYBÜ'nde yatan toplam 506 hastadan rektal sürüntü örnekleri alındı ve VRE kolonizasyon oranı %8,1 (n=41) olarak saptandı.

Doğum ünitesi bulunmaması nedeniyle dış merkezlerden devamlı hasta kabul eden ünitemizle eşzamanlı olarak, ilimizde karşılıklı hasta naklinde bulunduğumuz diğer hastanelerde de VRE salgını olduğu öğrenildi. YYBÜ'ndeki hastaların hiçbirinin kan kültüründe VRE üremesi olmadı, klinik seyirlerinde ve laboratuvar bulgularında bozulma görülmedi. Bu hastalar birincil hastalıklarının tedavisi süresince haftalık rektal sürüntü kültürleriyle izlendi. Tedavileri tamamlanan hastalar taburcu edildi. Hastalar taburculuk sonrası aylık rektal sürüntü kültürleriyle kolonizasyonun devamı açısından izlendi. Hastane otomasyon sistemine "VRE pozitif olgu'' olarak kaydedilen bu hastalar, taburculuk sonrası hastanemize yine başvurduklarında böylelikle ilgili sağlık çalışanlarının uyarılması sağlandı.

Çalışmamızın ikinci basamağında hastanemizde infeksiyon kontrol politikalarının uygulanması sonrasında kolonizasyon oranlarının saptanması için sürveyans çalışmalarına devam edildi. Salgının başladığı Kasım 2010 tarihinden Şubat 2012 tarihine kadar geçen 14 ay içinde YYBÜ'ne yatan toplam 1155 hastadan alınan 3163 rektal sürüntü örneğinde PCR yöntemi ile VRE taraması yapıldı. Taranan örneklerin %0.6'sında (n=7) VRE kolonizasyonu saptandı.

TARTIŞMA

Enterokoklar virülansı düşük mikroorganizmalar olmalarına rağmen kuruluk, yüksek ısı gibi çevresel koşullara ve bazı antiseptiklere dayanıklı olmaları, cansız yüzeylerde uzun süre yaşayabilmeleri, çeşitli antibiyotiklere, türe özgü direnç göstermeleri ve yeni direnç geliştirme yeteneklerinden dolayı, kolonizasyonları sonrasında özellikle bağışıklık sistemi bozuk olan hasta gruplarında nozokomiyal enfeksiyon etkenleri arasında sayılmaktadır [2].

Bugüne kadar 35 tip enterokok tanımlanmıştır ama klinik olarak en önemlileri *E. faecalis* ve *E. faecium*'dur. Tüm enterokok infeksiyonlarının %80'inden bu iki mikroorganizma sorumludur [1,2]. Hastalarımızın tamamında, rektal sürüntü kültürle-

rinde *E. faecium* kolonizasyonu saptanmıştır. Kolonizasyon tespit edilen hastalarımızın hiçbirinde kan kültürlerinde VRE üremesine ve VRE infeksiyonuna rastlanmamıştır.

Enterokoklardaki antibiyotik direnci türe özgü ve kazanılmış olmak üzere iki gruba ayrılır. Enterokoklarda glikopeptid antibiyotiklere direnç ilk kez Uttley ve ark. tarafından bildirilmiş ve daha sonra tüm dünyada bildirimler hızla yayılmıştır [5]. Enterokoklar komplike idrar yolu infeksiyonlarına, bakteriyemiye, endokardite, intraabdominal ve pelvik abselere, yara ve yumuşak doku infeksiyonlarına, yenidoğan sepsisine ve ender olarak menenjite neden olur. Yenidoğan grubunda enterokok bakteriyemisi için risk etmenleri; uzun süre hastanede yatış, hastane içi veya hastaneler arasında nakil, cerrahi girişim, uzun süreli 3. kuşak sefalosporin ve vankomisin kullanımı, enteral beslenme, üriner kateter varlığı, santral venöz kateter kullanımı ve nekrotizan enterokolittir [11,12]. Özelikle yenidoğan ve çocuk yoğun bakım ünitelerinde, hematoloji, onkoloji servislerinde nozokomiyal salgınların daha sık görüldüğü rapor edilmiştir [13].

VRE kolonizasyonu salgın ve aktif sürveyans çalışmaları ile ilgili yapılan çalışmaların bir kısmının dökümü Tablo 1'de verilmiştir.

Amerika'da yapılan bir çalışmada, VRE ile kolonize hastaların %13,4'ünde VRE bakteriyemisi geliştiği tespit edilmiş ve ölüm oranının (%60-70) yüksek olduğu bildirilmiştir [14]. Enterokoklar, neonatal bakteriyemi ve septisemi olgularının da yaklaşık %10'undan sorumlu olup, yıldan yıla bu oran artmaktadır. Bunun nedeninin; prematürelerin yaşam sürelerindeki artış ve nozokomiyal yayılım olduğu düşünülmektedir. Hastanede herhangi bir serviste rektal sürüntü ya da diğer kültürlerde VRE üreyen olgu saptandığında Enfeksiyon Kontrol Komitesi toplanmalı, hızla sürveyans kültür çalışmaları başlatılmalıdır. Hastane personelinin eğitimi, kontrol önlemlerinin uygulanması, uygun antibiyotik kullanımı ve mikrobiyoloji laboratuvarının etkili kullanımı VRE infeksiyonlarının önlenmesinde en önemli noktalardır [15-17]. Kolonize hastalar için uygun izolasyon önlemleri alınmalı ve riskli hastalar birincil tedavi süreçleri tamamlanır tamamlanmaz taburcu edilmelidir. Yatış süresinin gereksiz uzatılmaması diğer hastalara bulaş riskini azaltmakta büyük önem taşır [16].

VRE (+) yani kolonize ya da enfekte hastanın birer hafta ara ile rektal sürüntü örnekleri alınarak VRE taraması yapılır [2,8]. Ardarda 3 negatiflik sonucu izolasyon kaldırılır. VRE pozitif saptanan hastalar tek kişilik odalarda izole edilmelidir. Bu mümkün olmuyorsa aynı mikroorganizma ile kolonize ve/veya

Tablo 1. VRE kolonizasyonu salgın ve aktif sürveyans çalışmaları yıllara göre dökümü.

Yıl	Ekip	Ülke	Yapıldığı yer	Çalışma şekli	VRE kolonizasyon oranı (%)	Önlem sonrası VRE oranı (%)
1995	Gordts ve ark.[27]	Belçika	Genel hastane	Sürveyans	3,5	-
1998	Nourse ve ark.[16]	İrlanda	Pediatrik Onkoloji	Sürveyans	19	-
2007	Devrim ve ark.[27]	İzmir/Türkiye	YYBÜ	Sürveyans	20	-
1999	Ostrowsky ve ark.[27]	USA	Cerrahi YBÜ	Sürveyans	12	0,5-2,2
2000	Nourse ve ark.[27]	İrlanda	Pediatrik Onkoloji	Sürveyans	4,2	-
2000	Toledano ve ark.[27]	İsrail	Genel hastane	Sürveyans	14,7	-
2001	Yüce ve ark.[27]	İzmir/Türkiye	YYBÜ	Sürveyans	7	-
2005	Singh ve ark.[8]	USA	YYBÜ	Sürveyans	3,6	-
2005	Ergaz ve ark.[27]	İsrail	YYBÜ	Salgın	61,1	0
2006	Metallidis ve ark.[27]	Yunanistan	Genel hastane	Nokta prevalans	30,5	-
2006	Nolan ve ark.[13]	USA	Pediatrik Onkoloji	Surveyans	9.6	4,1-1.2
2007	Menteş ve ark.[27]	Gaziantep/Türkiye	Erişkin/ÇocukYB Onkoloji	Sürveyans	3,2	-
2011	Yiş ve ark.[27]	Gaziantep/Türkiye	Onkoloji/Yanık/Pediatrik Cerrahi/Yoğun Bakım	Nokta prevalans	14,6	3,3

enfekte hastalar aynı odaya yerleştirilmelidir. Sıkı temas izolasyonu uygulanan hastaların odasına girerken temiz önlük ve eldiven giyilmelidir. Hasta bakımından sonra eller antimikrobiyal bir ajanla yıkanmalı ve su içermeyen alkol bazlı el antiseptikleri ile dezenfekte edilmelidir. Hasta odalarındaki tüm yüzeyler her gün Enfeksiyon Kontrol Komitesi önerilerine uygun olarak dezenfekte edilmelidir. Dezenfeksiyon için genellikle sodyum hipoklorit veya klor tabletleri kullanılmaktadır [18-20]. Özelikle el yıkama VRE infeksiyonlarının önlenmesi ve yayılmasında en etkili yöntemdir. Bu durum çok iyi bilindiği halde el hijyeni uygulamalarına uyum sağlık çalışanları arasında %20-50 arasında değişmektedir [21]. El hijyenine uyum zorlukları bizim salgın yönetimimizde de yoğun olarak hissedilmiştir. Hasta sayısının yüksek olduğu ve çok sayıda farklı grupta sağlık personelinin hasta ile temasta olduğu ünitelerde her sağlık personeli grubu için yoğun eğitim programları anahtar rol oynamaktadır. VRE kolonizasyonu/infeksiyonu için yüksek risk grubuna giren hastaların aktif sürveyans programına alınması önerilir [13,16].

El yıkamada en iyi yöntem hâlâ tartışmalıdır. Cook ve ark. geleneksel el yıkama ile alkol bazlı dezenfektanların kullanımı arasında anlamlı bir fark saptamamıştır [22]. Girou ve ark. ise randomize kontrollü bir çalışmada antiseptik sabunlarla bakteriyel bulaşta %58'lik azalma, alkol bazlı dezenfektanlarla ise %83'lük bir azalma olduğunu göstermiştir [23]. El yıkama tekniğine dikkat edilmeli ve tırnaklar 0,6 cm'den kısa tutulmalı, yüzük ve takılar takılmamalıdır [24].

VRE salgınlarında tıbbi malzemelerin temizliği de uygun şekilde yapılmalıdır. Özellikle stetoskop, termometre, mezura, nabız oksimetre başlığı gibi bebekle doğrudan ya da dolaylı temas eden cihazlar eğer kan, salgı veya gözle görülür kir içeriyorsa alkol ve çamaşır suyuyla dikkatlice temizlenmelidir. Eğer kullanılacak aletler hastanın mukoza dâhil vücut boşluklarına temas edecekse; %70-90 etil alkol, veya propil alkol, %2 dördüncül amonyumlu deterjan, 100 ppm iodin içeren iodoforlu deterjan gibi dezenfektanlar kullanılabilir [25].

Hastanede yatan hasta gruplarında VRE kolonizasyonunun durumunu bilmek, hem bakteriyemi ve sepsisi engellemek hem de gerekli izolasyon önlemlerinin alınması için gereklidir. Hastanemizde VRE kolonizasyon salgını yaşandığında VRE izolasyonunu takiben alınan önlemlerle salgın kısa sürede kontrol altına alınmıştır.

Dirençli enterokok türleri, hastadan hastaya veya kolonize hastane personeli tarafından hastalara bulaştırılabilmekte ve böylece hastane içinde veya hastaneler arasında kolaylıkla yayılabilmektedir. İlimizde karşılıklı hasta naklinde bulunduğumuz diğer hastanelerde de eşzamanlı VRE salgını gözlenmesi etkenin hastaneler arasındaki geçişini göstermesi açısından anlamlıdır. Ayrıca hasta nakilleri esnasında "VRE pozitif olgu" bilgisinin bildirilmesinin, bu hastaların izolasyonu ve salgının sınırlandırılmasında ne denli önemli olduğunu kavramak açısından da çarpıcıdır.

Dünyadan değişik merkezlerde giderek artan VRE tehlikesi nedeniyle geniş yelpazeli antibiyotik uygulamalarının kısıtlanması, her yeni hastanın taranması, rutin sürveyans kültürlerinin alınması gibi değişik uygulamalara gidilmektedir. M.D Anderson Kanser Merkezi'nde; her yeni hastanın VRE açısından taranması politikası sonrasında, VRE bakteriyemi olasılığı vankomisin kullanımınında bir değişikliğe gidilmediği halde 8 kat azalmıştır [26]. YYBÜ'de de özellikle geç ve çok geç sepsis olgularında glikopeptid kullanımının artık vazgeçilmezler arasında olması nedeniyle, diğer önlemler daha da fazla önem kazanmaktadır [27]. Çalışmamızda da salgın sırasında %8,1 olarak bulunan VRE pozitiflik oranı, antibiyotik protokolleri değiştirilmemesine karşın, alınan diğer önlemler sonrasında %0,6'ya dek düşürülebilmiştir.

Bu makalede; VRE oluşumunda gereksiz glikopeptid kullanımının sınırlandırılması, VRE yayılımında izolasyon başta olmak üzere infeksiyon kontrol önlemlerine uyulması, özellikle el yıkamanın anahtar rolü bir kez daha vurgulanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Çelik Ü, Alhan E. Pediatrik Enfeksiyonlarda Zorlu Patojen: Enterokoklar. *J Pediatr Inf* 2008;2:58-66.
2. McGeer AJ, Low DE. Vancomycin-resistant enterococci. *Semin Respir Infect* 2000;15(4):314-26. http://dx.doi.org/10.1053/srin.2000.20945 PMid:11220414
3. Gold HS. Vacomycin-resistant enterococci: Mechanisms and clinical observations. *Clin Infect Dis* 2000;33:210-9. http://dx.doi.org/10.1086/321815 PMid:11418881
4. Çelebi S. Vankomisin Dirençli Enterokoklar ve Tedavisi. *Güncel Pediatri Dergisi* 2008;3(6):182-186.
5. Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, George RS. Vancomycin-resistant enterococci. *Lancet* 1988;1:57-8. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(88)91037-9
6. Vural T, Şekercioğlu AO, Öğünç D, Gültekin M, Çolak D, Yeşilipek A ve ark. Vankomisine dirençli E. faecium suşu. *Ankem Derg* 1999;13:1-5.
7. Başustaoğlu A, Özyurt M, Beyan C, Aydoğan H, Haznedaroğlu T, Ünal S ve ark. Kan Kültürlerinden izole edilen Glikopeptid dirençli Enterokokus Faccium. *Flora* 2000;5(2):142-147.
8. Singh N, Léger MM, Campbell J, Short B, Campos JM. Control of vancomycin resistant enterococci in the neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26(7):646-9. http://dx.doi.org/10.1086/502595 PMid:16092746
9. Yenidoğan Yoğun Bakım Servisleri'nin asgari donanım personel ve hizmet standartları. Resmi Gazete 18 Şubat 2012 Sayı: 28208 Ek 3.
10. Morven SE. Postnatal Bacterial Infections. The Immun System. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds). Fanaroff& Martin's Neonatal Perinatal Medicine Disease of the Fetus and Infant. 9th Edition. St Louis, Missouri: Elsevier Mosby; 2011. p.793-830.
11. Gordts B, Van Landuyt H, Ieven M, Vandamme P, Goossens H. Vancomycin-resistant enterococci colonizing the intestinal tracts of hospitalized patients. *J Clin Microbiol* 1995;33(11):2842-6. PMid:8576330 PMCid:228591
12. Kaufman D, Fairchild KD. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very low birth weight infants. *Clinical Microbiology Reviews* 2004;17(3):638-680. http://dx.doi.org/10.1128/CMR.17.3.638-680.2004 PMid:15258097 PMCid:452555
13. Nolan SM, Gerber JS, Zaoutis T, Prasad P, Rettig S, Gross K, et al. Outbreak of vancomycin-resistant enterococcus colonization among pediatric oncology patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30(4):338-45. http://dx.doi.org/10.1086/596202 PMid:19239375 PMCid:2900794
14. Zaas AK, Song X, Tucker P, Perl TM. Risk factors for development of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infection in patients with cancer who are colonized with vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis* 2002;35:1139-46. http://dx.doi.org/10.1086/342904 PMid:12410472
15. Murray BE. Vancomycin-resistant enterococcal infections. *N Engl J Med* 2000;342(10):710-21. http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200003093421007 PMid:10706902
16. Nourse C, Murphy H, Byrne C, O'Meara A, Breatnach F, Kaufmann M et al. Control of a nosocomial outbreak of vancomycin resistant Enterococcus faecium in a paediatric oncology unit: risk factors for colonisation. *Eur J Pediatr* 1998;157(1):20-7. http://dx.doi.org/10.1007/s004310050760 PMid:9461358
17. Malik RK, Montecalvo MA, Reale MR, Li K, Maw M, Munoz JL et al. Epidemiology and control of vancomycin-resistant enterococci in a regional neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(4):352-6. http://dx.doi.org/10.1097/00006454-199904000-00009 PMid:10223689
18. Boyce JM. Vancomycin-resistant enterococcus. Detection, epidemiology, and control measures. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11(2):367-84. http://dx.doi.org/10.1016/S0891-5520(05)70361-5
19. Hayden MK, Bonten MJ, Blom DW, Lyle EA, Van de Vijver DA, Weinstein RA. Reduction in acquisition of vancomycin-resistant enterococcus after enforcement of routine environmental cleaning measures. *Clin Infect Dis* 2006;42(11):1552-60. http://dx.doi.org/10.1086/503845 PMid:16652312
20. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC): Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;172:993-1000.
21. Haas JP, Larson EL. Measurement of compliance with hand hygiene. *J Hosp Infect* 2007;66:6-14. http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2006.11.013 PMid:17276546
22. Cook HA, Cimiotti JP, Della- Latta P, Saiman L, Larson EL. Antimicrobial resistance patterns of colonizing flora on nurses' hands in the neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control* 2007;35:231-236. http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2006.05.291 PMid:17482994 PMCid:2137887
23. Girou E, Loyeau S, Legrand P, Oppein F, Brun-Buisson C. Efficacy of andrubbing with alcohol based solition versus standard handwashing with antiseptic soap: randomised clinical trial. *BMJ* 2002;325.362
24. Uslu S, Bolat F, Can E, Comert S, Nuhoğlu A. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde hastane enfeksiyonlarını önleme çalışmaları. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2010;6(1):1-7.
25. Hacımustafaoğlu M. Pediatride hastane kaynaklı enfeksiyonlardan korunma. *Güncel Pediatri* 2005;4:95-99.
26. Hachem R, Graviss L, Hanna H, Arbuckle R, Dvorak T, Hackett B et al. Impact of surveillance for vancomycin-resistant enterococci on controlling a bloodstrream outbreak among patients with hematologic malignacy. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:391-394. http://dx.doi.org/10.1086/502411 PMid:15188844
27. Edwards MS. Postnatal Bacterial Infections. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds). Fanaroff& Martin's Neonatal Perinatal Medicine Disease of the Fetus and Infant. 9th Edition. St Louis, Missouri: Elsevier Mosby; 2011. p.793-830.

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2012; 2(3):154-160
doi:10.5222/buchd.2012.154

Klinik Araştırma

Neonatal varisella deneyimlerimiz

Our experience in neonatal varicella

Şükran KESKİN GÖZMEN, Hurşit APA, İlker GÜNAY, Erhan ÖZBEK, Ferah GENEL, Süleyman Nuri BAYRAM, İlker DEVRİM

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

ÖZET

Amaç: Varisella infeksiyonu çocukluk çağında sıktır, ancak yenidoğan döneminde daha az görülür. Varisella infeksiyonu gebelik ve yenidoğan döneminde konjenital varisella, perinatal varisella ve neonatal varisella infeksiyonu olarak üç şekilde sınıflandırılmaktadır. Bu çalışmada, neonatal suçiçeği tanısı alan yenidoğanların özellikleri, bulaş yolları ve hastalığın seyri retrospektif olarak araştırılmıştır.
Yöntemler: Ekim 2011 ile Mayıs 2012 tarihleri arasında Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne postnatal onuncu gün sonrasında suçiçeği döküntüsüyle başvuran yenidoğanların dosyaları retrospektif olarak incelendi.
Bulgular: Çalışmaya on üç yenidoğan dahil edilmiştir. Bu hastaların ortalama yaşları 23±5,7 gün idi. Sekiz hasta kız ve beş hasta erkekti. Ortalama gestasyon yaşları 38,2±1,1 hafta idi. Yedi hastada aktif suçiçeği infeksiyonu geçirmekte olan bir kişiyle temas öyküsü mevcuttu. Bunların beşi kardeşler idi. Altı hastada temas yoktu. İki annede postnatal üçüncü günden sonra ortaya çıkan varisella döküntüsü mevcuttu. Tüm hastalara üç ila beş gün süresince intravenöz asiklovir 10 mg/kg/doz ve 3 doz/gün olacak şekilde verildi ve taburculuk sonrasında tüm hastalar yedinci güne kadar aynı dozdan oral asiklovir tedavisi aldı. Akciğer grafisinde infiltrasyonu olan bir hastaya ve enfekte lezyonları olan bir hastaya asiklovire ek olarak ampisilin-sulbaktam başlandı.
Sonuç: Neonatal varisella tanılı hastalarda asiklovir tedavisine döküntünün ilk bulgularını takiben ilk yirmi dört saatte başlamak önemlidir. Asiklovir neonatal varisella tedavisinde morbidite ve mortaliteyi azaltır ve ilaca bağlı yan etkiler açısından güvenlidir. Ancak daha geniş, kontrollü çalışmalara gerek vardır.

Anahtar kelimeler: yenidoğan, neonatal varisella, suçiçeği, asiklovir

ABSTRACT

Objective: Varicella infection is common in childhood but it is less common in the neonatal period. Varicella infection in pregnancy and neonatal period is clasified as congenital, perinatal and neonatal varicella. Characteristics of patients, routes of transmission and course of the disease were evaluated retrospectively in newborns with neonatal varicella in this study.
Methods: Charts of neonates admitted to Dr. Behçet Uz Children's Hospital between October 2011 and May 2012 with varicella eruption after postnatal ten days were retrospectively reviewed.
Results: Thirteen neonates were enrolled in this study. Mean age was 23±5.7 days. Eight patients were female and five patients were male. Mean gestational age was 38.2±1.1 weeks. Seven patients had a history of contact with a person with active varicella infection. Five of them were siblings. Six patients had no contact. Two mothers had varicella eruption after the third day of delivery. All patients had received intravenous acyclovir injections three times a day with a dose of 10 mg/kg for three to five days and after discharge they had taken oral acyclovir with the same dose until the seventh day. One patient with infiltration in chest x-ray and one with infected lesions of varicella had ampicillin-sulbactam in addition to acyclovir.
Conclusion: It is important to start acyclovir treatment within twenty four-hours with the first sign of eruption in the patients with a diagnosis of neonatal varicella. Acyclovir in the treatment of neonatal varicella decreases the morbidity and mortality and has a good safety profile. But, larger scale controlled studies are needed.

Key words: neonate, neonatal varicella, chickenpox, acyclovir

Alındığı tarih: 22.06.2012
Kabul tarihi: 18.07.2012

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

GİRİŞ

Varisella zoster virusu (VZV), insan herpes viruslerindendir [1]. VZV, enfekte kişiden hava yolu, damlacık veya direkt temas ile bulaşabilir [1]. Varisella infeksiyonu, ciltte kaşıntılı makül, papül, vezikül, püstül ve kurutların birlikte görüldüğü pleomorfik döküntü ile karakterize çocukluk çağında sık görülen bulaşıcı bir hastalıktır [2]. Çocukluk çağında sık görülebilmesine rağmen, yenidoğan döneminde daha az görülür [3]. İnkübasyon süresi 10-20 gündür [1,4]. Bulaşıcılık döküntüler çıkmadan 48 saat öncesinde başlar ve tüm döküntüler kurutlanana kadar (4-5 gün) devam eder [5]. Türkiye'de çocukluk çağında varisella sıklığı fazladır ve VZV seroprevalansı yaşla birlikte artar [6].

Bu infeksiyon gebelik ve yenidoğan döneminde konjenital, perinatal ve neonatal varisella infeksiyonu olarak üç şekilde tanımlanmaktadır. Hamileliğin ilk 3 ayında bu infeksiyon geçirilirse konjenital varisella sendromuna yol açar. Doğumdan önceki yedi günden başlayarak postnatal on güne kadar geçirilen infeksiyon perinatal varisella, postnatal onuncu günden sonra geçirilen infeksiyonlar ise neonatal varisella infeksiyonu olarak adlandırılır. Konjenital, perinatal ve neonatal varisella insidansı açısından yapılmış çalışmalar kısıtlı olmakla birlikte, Avustralya'da yapılmış bir çalışmada konjenital varisella insidansının her yıl her 100.000 canlı doğumda 0,8, neonatal varisella insidansının ise her yıl her 100.000 canlı doğumda 5,8 olduğu saptanmıştır [7]. Suçiçeği geçiren ve gebelik süresi 36 haftadan az olan 1373 hamilede yapılan bir çalışmada toplam 9 konjenital suçiçeği olgusu tespit edilmiş ve konjenital varisella riski en yüksek % 2 olarak 13-20 haftalık gebelerde bulunmuştur [8]. Konjenital varisella sendromu; hipoplastik ekstremite, göz bulguları (mikroftalmi, enoftalmi, korioretinit, katarakt, nistagmus, anizokori, optik atrofi), suçiçeği döküntüsüne bağlı ciltte skarlar, kortikal veya spinal kord atrofisi, konvülziyon, mikrosefali, horner sendromu, ensefalit, intrauterin gelişme geriliği, kas hipoplazisi, gastrointestinal, genitoüriner ve kardiyovasküler anomaliler ile karakterizedir ve mortalite oranı %30 civarındadır [9,10]. Perinatal varisellada pnömoni, ülseratif ve skatrial lezyonlar sık görülür ve klinik ağır seyreder. İnfeksiyon doğumdan önce beş gün ila doğumdan sonra kırk sekiz saat içinde başlarsa yenidoğanda ölüm oranı % 30'lara kadar ulaşabilir [11]. Neonatal varisellada ise klinik sıklıkla daha hafif seyreder ve prognoz da genellikle daha iyidir [2,12,13]. Ancak, bu durumda da ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilir [9].

Bu çalışmada, neonatal suçiçeği tanısı alan yenidoğanların genel özellikleri, bulaş yolları ve hastalığın seyri retrospektif olarak araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ekim 2011 ile Mayıs 2012 tarihleri arasında Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne postnatal onuncu gün sonrasında döküntüyle getirilen ve neonatal suçiçeği tanısı alan yenidoğanların retrospektif olarak dosyaları taranmıştır. Başvurudaki yaşları, cinsiyetleri, gestasyon haftaları, doğum ağırlıkları, anne yaşları, başvurudaki yakınmaları ve bu yakınmalarının başlama zamanları, başvuruda fizik muayene bulguları, su çiçeğine bağlı oluşabilecek komplikasyonlar, ek hastalıkları, laboratuvar bulguları, aldıkları tedavi ve süresi ile taburculuk sonrası izlemleri hasta dosyalarından not edilmiştir.

İstatistik analiz için SPSS 15.0 for Windows paket programı kullanılmıştır. Hastaların kronolojik ve gestasyonel yaşlarının, doğum ağırlıklarının, tedavi sürelerinin, anne yaşlarının, hemogram ve biyokimya parametrelerinin ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası hemogram ve biyokimya parametrelerinin karşılaştırılmasında bağımlı grup student t test kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya Ekim 2011 ile Mayıs 2012 tarihleri arasında postnatal onuncu gün sonrasında döküntüyle

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların sosyodemografik verileri.

	Minimum	Maksimum	Ort ± sd
Postnatal yaş (gün)	11	28	23±5,7
Gestasyonel yaş (hafta)	35,0	39,0	38,2±1,1
Doğum ağırlığı (g)	2500	4000	3212±387
Anne yaşı (yıl)	18	32	26±3,6

Ort: Ortalama sd: Standart sapma

getirilen ve neonatal suçiçeği tanısı alan on üç yenidoğan alınmıştır. Hastaların sosyodemografik verileri Tablo 1'de gösterilmektedir.

Bu hastaların başvuru sırasında ortalama yaşları 23±5,7 (11-28 gün) gün idi. Sekiz hasta kız (%61,5) ve 5 hasta (% 38,5) erkekti. Ortalama gestasyon yaşları 38,2±1,1 hafta idi. Bir hasta dışında (35 hafta) hastaların tümü miyad doğumluydu. Doğum ağırlıkları incelendiğinde ortalama değer 3212±387 g idi. On iki hasta yalnız anne sütü, bir hasta ise anne sütüne ek olarak mama almaktaydı. Çalışmaya dahil edilen hastaların anne yaşları ortalaması 26,6±3,6 yıl idi.

Yedi hastada aktif suçiçeği infeksiyonu geçirmekte olan bir kişiyle temas öyküsü mevcuttu. Bu kişilerin beşi kardeşlerdi. Altı hastada aktif suçiçeği geçiren bir kişi ile temas öyküsü yoktu. İki hastada ise annede postnatal üçüncü gün ve sonrasında ortaya çıkan suçiçeği döküntüsü mevcuttu. Temas öyküsü olanlarda, temas postnatal birinci günden itibaren başlamaktaydı.

Dört annede gebelikten önce geçirilmiş suçiçeği öyküsü varken, bir annede kesin olarak suçiçeği geçirme öyküsü yoktu. Diğer sekiz anne ise suçiçeği geçirme öyküsünü anımsamamaktaydı. Hiçbir annede aşılama öyküsü saptanmadı.

Ateş, kardiyak nabız, solunum sayısı ve kan basıncı gibi vital bulguları tüm hastalarda normal sınırlar içerisindeydi. Fizik muayenelerinde suçiçeğine ait pleomorfik döküntü dışında özellik yoktu. Bir hastada solunum sayısı normal sınırlarda olmasına ve akciğer oskültasyon bulgusu olmamasına rağmen, çekilen akciğer grafisinde yama tarzı infiltrasyonlarının olması ve infeksiyon kriterlerinin yüksek bulunması nedeniyle Grup-B streptokok infeksiyonu dışlanamadı. Bu hastaya ve enfekte deri lezyonları olan bir hastaya kan kültürleri alınması ardından asiklovire ek olarak ampisilin-sulbaktam başlandı. Kan kültürlerinde üreme saptanmadı.

Tablo 2. Başvuru ve tedavi sonrasında laboratuvar parametreleri.

	Ort ± sd (min-maks)	p
Beyaz Küre (/mm^3) (Tedavi öncesi)	8209±2173 (4900-11800)	0,40
Beyaz Küre (/mm^3) (Tedavi sonrası)	8400±1954 (4600-12800)	
Mutlak nötrofil sayısı (/mm^3) (Tedavi öncesi)	1611±1081 (673-4484)	0,66
Mutlak nötrofil sayısı (/mm^3) (Tedavi sonrası)	1511±1100 (650-4484)	
Hemoglobin (g/dl) (Tedavi öncesi)	13,2±1,8 (11,0-17,0)	0,54
Hemoglobin (g/dl) (Tedavi sonrası)	13,1±1,7 (11,2-16,5)	
Trombosit (/mm^3) (Tedavi öncesi)	382.000±132.000 (206.000-589.000)	0,61
Trombosit (/mm^3) (Tedavi sonrası)	372.000±142.000 (196.000-489.000)	
AST (IU/L) (Tedavi öncesi)	43±18,8 (24-96)	0,40
AST (IU/L) (Tedavi sonrası)	42,1±13,1 (22-89)	
ALT (IU/L) (Tedavi öncesi)	24±12,4 (10-52)	0,77
ALT (IU/L) (Tedavi sonrası)	23,8±11,2 (11-50)	
Üre (mg/dl) (Tedavi öncesi)	7,7±7,6 (1,8-32,0)	0,29
Üre (mg/dl) (Tedavi sonrası)	6,5±3,7 (2,0-33)	
Kreatinin (mg/dl) (Tedavi öncesi)	0,2±0,1 (0,1-0,5)	0,79
Kreatinin (mg/dl) (Tedavi sonrası)	0,1±0,1 (0,1-0,5)	

Ort: Ortalama sd: Standart sapma, min: Minimum maks: Maksimum

Hastaların başvurudaki ve tedavi sonrasındaki laboratuvar parametreleri Tablo 2'de sunulmuştur. Başvuruda beyaz küre sayısı 8209±2173 /mm^3 ve mutlak nötrofil sayısı 1611±1081 /mm^3 idi. Periferik yaymalarında lökosit formülleri hemogram değerleriyle benzerdi ve ek patolojik özellik göstermemekteydi. Biyokimyalarında anormal değer saptanmadı.

Hastalara başvurdukları günden itibaren günde üç kez 10 mg/kg/doz intravenöz asiklovir başlandı. Hastalar, genel durumlarının iyi olması ve yeni lezyonların çıkışının azalmasından sonra taburcu edildi. Taburculuk sırasında (üç ila beşinci günler arası) aynı dozdan oral asiklovir tedavisine geçildi. Tedavi, lezyonların kurutlanmasını takiben iki gün daha sürdürülerek ortalama yedi güne (6,8±1,2 gün; min-maks: 5-8 gün) tamamlandı. İzlem sırasında hem suçiçeğine hem de kullanılan tedaviye bağlı yan etki gözlenmedi.

TARTIŞMA

Yenidoğan döneminde geçirilen suçiçeği, eğer döküntüler ilk on günde ortaya çıkmış ise perinatal varisella, onuncu günden sonra ortaya çıkmış ise neonatal varisella adını almaktadır [2,14]. Bu çalışmada, çalışmaya dahil edilen hastaların döküntüleri postnatal onuncu günden sonra geliştiğinden, hastaların tanısı neonatal varisella olarak tanımlandı. Neonatal varisellada bulaşın transplasental yoldan çok dış temas/damlacık yolu ile olduğu kabul edilmektedir.

Ülkemizde suçiçeği ile ilgili yapılan seroprevalans çalışmalarında; yaşla suçiçeği seroprevalansının arttığı ve 10 yaşın üzerinde seropozitiflik oranının %85-96 olduğu rapor edilmiştir [15,16]. Anne seronegatif ise varisella infeksiyonu yenidoğan döneminde bebeğe, transplasental, doğum sırasında assendan yol veya postnatal dönemde damlacık/direkt temas ile bulaşabilir [9,10,17]. Eğer anne, doğumdan beş gün önce veya doğum sonrası ilk iki gün içerisinde suçiçeği geçirirse, bebeğe yeterli koruyucu antikor geçişi olmayacağından bebekte; ateş, hemorajik veziküler döküntü, solunum sıkıntısı, siyanoz ve pnömoni ile seyreden ağır suçiçeği tablosu gelişir ve mortalite oranı % 30'lara ulaşır [10,18]. Genellikle mortalite nedeni ise pnömonidir [17]. Annede infeksiyon doğumdan yedi günden önce başlamışsa, bağışıklığın kazanılması için ortalama 5 günlük süre yeterli olacağından transplasental geçen antikorlar bebeğin korunmasını sağlar [17]. Özellikle ülkemiz gibi suçiçeği aşısının rutin uygulanmadığı ülkelerde, sero negatif anneden doğan bebeklerde yenidoğan döneminde iken, enfekte kişi ile temas sonucu neonatal suçiçeği gelişebilme riski fazladır. Çalışmamıza dâhil edilen neonatal varisellalı yenidoğanlarda döküntülerin onuncu günden sonra başlaması nedeniyle bulaşın erken dönemde çevreden direkt temas/damlacık yolu ile olduğu düşünülmüştür. İki hastanın annesinde postnatal üçüncü gün ve sonrasında suçiçeği döküntüsü ortaya çıkmıştır ve bu iki hastada bulaşa neden olabilecek ek kişi ise belirlenememiştir. Bu iki annede gebelik öncesi veya çocukluk döneminde suçiçeği geçirme öyküsü ise saptanmamıştır.

Fetal ve neonatal hümoral bağışıklığın en önemli parçası immünglobülin G (IgG)'dir. Anneden fetusa IgG geçişi gebeliğin ikinci trimesterinin erken dönemlerinden başlayarak giderek artış gösterir [19]. Anneden geçen bu immünglobulinler, özgül olduğu infeksiyonlara karşı bebeği belirli bir süre korur. Daha önce karşılaşılmamış bir patojenle ilk kez karşılaşıldığında, kazanılmış bağışıklığın gelişimine kadar geçen ortalama beş gün içerisinde, vücudun patojen ile mücadelesinde doğal bağışıklık önemlidir. Kazanılmış immün sistemin, antijen tanıma kapasitesi çok geniş bir reseptör repertuarıyla spesifisiteyi sağlarken, doğal immün sistem patojenlerde ortak olan bir dizi moleküler yapıyı tanıyabilmekte ve böylece konağa ait olan ve olmayanı belirleyerek ilk savunmayı başlatabilmektedir [20]. Eğer annede doğum yaptıktan sonraki iki günden sonra suçiçeği gelişirse bu bebeklerde, suçiçeği komplikasyon riski daha azdır [18]. Eğer anne adayları suçiçeği geçirme öyküsüne sahip değilse yenidoğanları suçiçeği geçirmekte olan kişilerden (özellikle aynı evde yaşayanlardan) uzak tutmak, suçiçeği geçirmekte olan sağlık personelinin bebeklere bakmasını önlemek, seronegatif anne aday-

larına suçiçeği aşısını gebelik öncesi uygulamak ciddi doğumsal anomalilerin ve mortalitenin azalmasını sağlayacaktır. Her ne kadar suçiçeği geçirmekle yaşam boyu bağışıklık sağlansa da geçirilmiş bu infeksiyona sekonder gelişen antikor titrelerinin bebeği ve anneyi ne kadar koruduğu konusu tartışmalıdır. Canlı varisella aşısı Türkiye'de lisanslı olmasına rağmen, ulusal bağışıklama programına dahil olmadığından çocukluk yaş grubunda bu yönden aşılama %10'un altında kalmaktadır [21]. Çalışmamızda annelerin varisella için antikor düzeyleri ise çalışılamamıştır.

Suçiçeğinde tanı, genellikle klinik bulgulara göre konulmaktadır. Konjenital varisella tanısı için klinik bulguların yanı sıra viral DNA'nın, viral antijenlerin veya virus spesifik antikorların bebekte gösterilmesi gereklidir [10, 15]. Virus spesifik IgM tipi antikorlar olguların yalnızca %25'inde pozitiftir [10]. Normalde anneden bebeğe geçen IgG tipi antikorlar ilk altı aydan sonra bebekte negatifleşirler. Virus spesifik IgG tipi antikorların postnatal yedinci aydan sonra halen pozitif olması da doğumsal suçiçeği tanısını destekler [10]. Diğer varisella formlarında hastalığın tipik döküntüsü, temas öyküsü tanıyı koydurmaktadır. Hasta grubumuzda tanı; klinik bulgulara, kardeşlerinde suçiçeği öyküsünün olmasına göre konulmuştur. Serolojik olarak virus spesifik antikorların taramaları bebeklerde yapılamamıştır.

Varisellanın seyrinde en önemli komplikasyonlardan biri ya virüsun kendisine ya da sekonder bakteriyel infeksiyona bağlı gelişen pnömonidir. Hasta grubumuzda yalnızca bir hastamızın klinik takiplerinde böyle bir komplikasyon gözlendi. Bu hastanın ek olarak aldığı ampisilin-sulbaktam tedavisine yanıtı iyi idi. İkinci bir komplikasyon ise deri lezyonlarının enfekte olmasıdır. Çalışmamızda bir hasta da böyle bir komplikasyon nedeniyle ek olarak ampisilin-sulbaktam tedavisi aldı.

Varisella tedavisinde asiklovir, valasiklovir, famsiklovir, foskarnet ve varisella zoster immunglobulini (VZIG) kullanılabilmektedir [22,23]. Varisella veya zoster için antiviral tedavinin endike olduğu durumlarda tercih edilen antiviral ajan, biyokimyasal olarak 9-2 hidroksi etoksimetilguanin olan asiklovirdir. Asiklovir, VZV ile enfekte hücrelerde viral timidin kinaz ile trifosfat formuna dönüştürülür, ve bu form, viral DNA sentezini bloke eder [22,24]. Bir diğer kullanılabilen ajan olan VZIG ile profilaksi, immun yetmezliği olanlara, gebelere ve perinatal varisella tanısı alan yenidoğanlara önerilmektedir [11]. Anne doğumdan 5 gün öncesi içinde ve doğumdan sonra 48 saat içinde döküntü gösterirse VZIG uygulanır [11]. Anne öyküsü suçiçeği infeksiyonu için güvenilir olmayan ya da suçiçeğine karşı korumanın serolojik kanıtı bulunmayan annelerin ileri derecede preterm (<28 haftalık gestasyon yaşı ya da <1000 g) bebeklerinde, annedeki virus serolojisinden bağımsız, VZIG endikasyonu vardır [25]. Ayrıca annesi sero negatif olan ve suçiçeği ile teması olan bebeklere 7-10 güne kadar VZIG uygulanabilir. Ancak, VZIG ülkemizde ve birçok gelişmiş ülkede mevcut değildir. VZIG kullanılması ile perinatal dönemde infeksiyon oranının gerileyebileceği bildirilmiştir [26]. Ancak, VZIG'ne rağmen infeksiyon gelişebilmektedir [27].

Suçiçeğinde asiklovir ile tedavi döküntünün çıkışını takip eden ilk 24 saat içerisinde başlanırsa, hastalığın süresi ve şiddetinde % 25 ile % 30 oranında azalma sağlamaktadır [27]. Hasta grubumuzda da tedaviye, ailenin döküntüyü fark etmesinin ardından ilk 24 saat içinde başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda asiklovir tedavisi ile mortalite ve morbiditenin azaldığı gösterilmiştir [2,12]. Asiklovir tedavisi ile immün yetmezlikli hastalarda varisellanın mortalitesi belirgin şekilde düşmektedir [23]. Normal sağlıklı bireylerde varisella kendini sınırlayan bir hastalık olduğu için asiklovir tedavisine gerek yoktur. Ancak bazı kaynaklar, ev içi uzun süreli temas durumunda da inokülüm miktarı (hastalığın oluşması için temasla alınan virüs sayısı) çok fazla olduğu için hastalığın ağır geçirilme olasılığı arttığından tedavi verilebileceğini belirtmektedir [28].

Asiklovir dozu yenidoğanda 30 mg/kg/gün, 3 doza bölünmüş şekildedir. Tedaviye yedi gün veya yeni lezyon çıkışı durduktan iki gün sonrasına kadar

devam edilmelidir [27]. Hastalarımıza IV olarak bu dozdan tedavi başlanmış ve genel durumu iyi olması ardından taburcu edilirken oral tedaviye aynı dozdan geçilerek toplam yedi güne veya yeni lezyon çıkışı durduktan iki gün sonrasına kadar devam edilmiştir.

Asiklovir tedavisine bağlı yan etkiler de tedavi sırasında gözlenebilir. Asiklovir tedavisi ile serum kreatinini yükselebilir, renal yetmezlik gelişebilir. İlacın yavaş infüzyonu ve uygun sıvı tedavisi ile bu risk azaltılabilir. Konfüzyon, ajitasyon ve konvülziyon gibi nörotoksik bulgular enderdir [27]. Bazen trombositopeni ve hepatit tablosu görülebilir [23]. Hasta grubumuzda asiklovir tedavisi ile ilgili bir komplikasyon yaşanmamıştır.

Sonuç olarak, yenidoğan döneminde döküntü saptanan olgularda detaylı aile anamnezinin alınarak annede gebeliğinin son döneminde döküntülü bir hastalığının olup olmadığını sorgulamak, ayırıcı tanıda varisella infeksiyonunu akla getirmek ve asiklovir tedavisine döküntü çıkışını takiben ilk yirmi dört saatte başlamak önemlidir. Perinatal/neonatal varisella tanısı alan hastalarda 30 mg/kg/gün olarak uygulanan asiklovir tedavisinin, yenidoğanda suçiçeğine bağlı morbidite ve mortaliteyi azalttığı ve hem hastalık hem de ilaca bağlı komplikasyonlar açısından güvenli olduğu söylenebilir. Bu yönde daha geniş, kontrollü çalışmalara gerek vardır.

KAYNAKLAR

1. Weitekamp MR, Schan P, Aber RC. An algorithm for the control of nosocomial varicella-zoster virus infection. *Am J Infect Control* 1985;13:193-8. http://dx.doi.org/10.1016/0196-6553(85)90057-4
2. Gershon AA, Larussa P: Varicella-Zoster virus infections. In Katz SL, Gershon A, Hotez PJ (eds). Krugman's Infectious Disease of Children. 10th ed. Missouri, Mosby-Year Book; 1998. p.620-650.
3. Mutlu M, Aslan Y. Neonatal suçiçeği: Olgu sunumu. *J Pediatr Inf* 2011;5:153-6. http://dx.doi.org/10.5152/ced.2011.51
4. Gershon AA: Varicella zoster virus. In Feigin RD, Cherry JD (eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 4th ed. Philadelphia, WB Saunders; 1998. p.1769-77.
5. Brunell PA, Straus SE, Krause PR. Recent advances in VZV infection. *Ann Intern Med* 1999;130:922-32. PMid:10375341
6. Koturoglu G, Kurugol Z, Turkoglu E. Seroepidemiology of varicella-zoster virus and reliability of varicella history in Turkish children, adolescents and adults. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2011;25:388-93. http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3016.2010.01180.x PMid:21649681
7. Forrest J, Mego S, Burgess M. Congenital and neonatal varicella in Australia. *J Paediatr Child Health* 2000;3(6):108-13. http://dx.doi.org/10.1046/j.1440-1754.2000.00474.x PMid:10760005
8. Enders G, Miller E, Cradock-Watson J. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet* 1994;343:1547-50. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(94)92943-2
9. Sauerbrei A, Wutzler P. Neonatal varicella. *J Perinatol* 2001;21:545-9. http://dx.doi.org/10.1038/sj.jp.7210599 PMid:11774017
10. Sauerbrei A. Review of varicella-zoster virus infections in pregnant women and neonates. *Health* 2010:2;143-52. http://dx.doi.org/10.4236/health.2010.22022
11. Carter MC, Spaulding DE. Varicella infection in pregnancy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2001;30:667-73. http://dx.doi.org/10.1111/j.1552-6909.2001.tb00014.x
12. Gotoff SP. Infections of the neonatal infants, Unique aspects of infection. Epidemiology immunity, and pathogenesis. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Textbook of Pediatrics. 15th ed. WB Philadelphia. Saunders; 2000. p.538-551.
13. Gershon AA. Chickenpox, measles and mumps. In Remington JS, Klein JO (eds). Infectious diseases of the fetus and newborn infant. Philadelphia,WB Saunders Co. 1995. p.565-618.
14. Straus SE: Introduction to herpesviridae. In Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. New York, Churchill Livingstone; 2000. p.1557-64.
15. Kanra G, Tezcan S, Badur S. Varicella seroprevalence in a random sample of the Turkish population. *Vaccine* 2002;20:1425-8. http://dx.doi.org/10.1016/S0264-410X(01)00459-5
16. Alp H, Altınkaynak S, Ertekin V, Kılıçaslan B, Giraksin A. Seroepidemiology of varicella-zoster virus infection in a cosmopolitan city (Erzurum) in the eastern Turkey. *Health Policy* 2005;72:119-24. http://dx.doi.org/10.1016/j.healthpol.2004.03.008 PMid:15760704
17. Türkyılmaz C: Varisella-zoster virus enfeksiyonu. In Yurdakök M, Erdem G (eds). Neonatoloji. 1. baskı. Ankara, Alf Ofset; 2004. s.410-5.
18. Freij BJ, Sever JL: Viral and protozoal infections. In Mhairi MG, Mullett MD, Seshia MM (eds). Avery's Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn. 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams Wilkins; 2005. p.1274-356.
19. Simister NE. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine* 2003;21:3365-9. http://dx.doi.org/10.1016/S0264-410X(03)00334-7
20. Turul T, Ersoy F. Dostu düşmanı ayıran bir doğal immünite bileşeni: TLR. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004;35:114-8.
21. Dinleyici EC, Kurugol Z, Turel O, Hatipoglu N, Devrim I, Agin H ve ark. The epidemiology and economic impact of varicella-related hospitalizations in Turkey from 2008 to 2010: a nationwide survey during the pre-vaccine era (VARICOMP study). *Eur J Pediatr* 2012;171(5):817-25.

http://dx.doi.org/10.1007/s00431-011-1650-z
PMid:22170238
22. Arvin AM. Antiviral therapy for varicella and herpes zoster. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002;13:12-21.
http://dx.doi.org/10.1053/spid.2002.29753
PMid:12118839
23. Breuer J, Whitley R. Varicella zoster virus: natural history and current therapies of varicella and herpes zoster. *Herpes* 2007;14(2):25-9.
PMid:17939892
24. Keating MR. Antiviral agents for non-human immunodeficiency virus infections. *Mayo Clin Proc* 1999;74:1266-83.
http://dx.doi.org/10.4065/74.12.1266
PMid:10593357
25. Durmaz O, Helvacı S. Çocuklarda suçiçeği infeksiyonu ve bağışıklama. *Güncel Pediatri* 2005;4:122-30.
26. Meyers JD. Congenital varicella in term infants: risk reconsidered. *J Infect Dis* 1974;129:215-7.
http://dx.doi.org/10.1093/infdis/129.2.215
PMid:4129828
27. American Academy of Pediatrics: Varicella-zoster infections. In: Pickering LK eds. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Groove Village, American Academy of Pediatrics; 2006. p.741-756.
28. Kara A. Varisella zoster virüs enfeksiyonlarında asiklovir kullanımı. *Çocuk Enf Derg* 2007;1:162-6.

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2012; 2(3):161-169
doi:10.5222/buchd.2012.161

Klinik Araştırma

İnsüline bağımlı diabetes mellitusta renal tutulumun erken belirlenmesi

Early detection of renal impairment in patients with insulin dependent diabetes mellitus

Hurşit APA[1], Ceyhun DİZDARER[2]

[1]Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir
[2]Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, İzmir

ÖZET

Amaç: İnsüline bağımlı diabetes mellituslu (IBDM) hastalarda renal tutulumun erken belirlenmesinde önemi olan mikroalbüminüri ve β_2-MG'nin üriner atılımını ve renal fonksiyonel rezerv (RFR) kapasitesini değerlendirmek; ayrıca mikroalbüminüri, tubuler proteinüri ve RFR'in metabolik kontrol ve hastalık süresi ile ilişkilerini araştırmak amacı ile IBDM tanısı ile takip edilen 22 hasta ve kontrol grubu olarak, yaş uymlu 10 sağlıklı olgu çalışmaya alındı.
Yöntemler: Tüm olgulara RFR testi uygulandı. Test başlangıcında ve protein yükleme sonrası pik üriner albümin ve β_2-MG düzeyleri belirlendi.
Bulgular: Hasta grubunun test sırasındaki ortalama HbA1C düzeyi %11.08±2.47, açlık kan şekeri ortalaması 249.90±52.6 idi. Maksimum %GFR artışı ortalaması hastalarda 31.95±27.31, kontrollerde 49.09±18.99 olarak bulundu. Hasta grubunda pik GFR ve maksimum %GFR artışı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ($p<0.05$). Hasta grubunda, bazal ve pik üriner albümin düzeyi ortalaması (sırası ile; 31.71±32.96, 34.14±33.14) arasında, bazal ve pik β_2-MG düzeyleri ortalaması (sırası ile; 5.34±8.64, 2.15±3.02) arasında istatistiksel olarak farklılık gözlenmedi ($p>0.05$). Kontrol grubunda bazal ve pik üriner albümin düzeyi ortalaması (sırası ile; 17.84±9.98, 18.04±7.54) arasında, bazal ve pik β_2-MG düzeyleri ortalaması (sırası ile; 1.43±0.6, 1.43±1.09) arasında istatistiksel farklılık yoktu ($p>0.05$). Her iki grubun üriner albümin ve β_2-MG bazal ve pik değerleri arasında fark yoktu ($p>0.05$). Hastalık süresi, HbA_1C ile pik GFR ve maksimum %GFR artışı arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı ($p<0.05$). Ancak hastalık süresi, HbA_1C ile üriner albümin ve β_2-MG arasında istatistiksel ilişki gözlenmedi ($p>0.05$).
Sonuç: Her iki grup arasında üriner albümin, β_2-MG değerleri açısından anlamlı farklılık gözlenmeksizin, pik GFR ve maksimum %GFR'nin hasta grubunda kontrollerden daha düşük bulunması, RFR testinin duyarlılığının oldukça yüksek olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: İnsüline bağımlı diabetes mellitus, renal fonksiyonel rezerv kapasitesi

ABSTRACT

Objective: We evaluated microalbuminuria, excretion of urinary β_2-MG and the capacity of renal functional reserve (RFR) in patients with insulin dependent diabetes mellitus (IDDM) which may be important in detecting early renal involvement. We also evaluated the relationship between microalbuminuria, tubular proteinuria, RFR and metabolic control and duration of illness in IDDM. For this purpose, we designed a case control study.
Methods: Renal functional reserve test was performed in all cases. Levels of peak urinary albumin and β_2-MG protein were measured at the beginning of test and after protein loading.
Results: In the patient group, mean hemoglobin A1C (HbA1C) (11.08±2.47%), and the fasting plasma glucose (249.90±52.6 mg/dL) were also measured. Maximal glomerular filtration rate (GFR) increased at a rate of 31.95±27.31% in the patient and 49.09±18.99% in the control group. In the patient group, the peak GFR level and the maximal increase rate in GFR were statistically significantly lower. In the patient and the control group, there were no statistically difference between the mean basal and peak urinary albumin and β_2-MG levels. We detected significantly negative correlation between the duration of illness, HbA1C and peak GFR, maximum GFR ($p<0.05$). But, we have not found a significant correlation between the duration of illness, HbA1C and urinary albumin, β_2-MG.
Conclusion: As we have not found a significant difference between the urinary albumin and β_2-MG levels in the two groups, and detected lower peak GFR and maximum GFR in the patient group, we suggested that RFR test has a high sensitivity.

Key words: Insulin dependent diabetes mellitus, capacity of renal functional reserve

Alındığı tarih: 19.04.2012
Kabul tarihi: 05.07.2012

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Hurşit Apa, Dumlupınar Cad. No:67 Gültekinler Apt. K:5, D:17, Bayraklı-İzmir
e-mail: hur.apa@hotmail.com

GİRİŞ VE AMAÇ

İnsüline bağımlı diabetes mellitus (İBDM) çocukluk çağında sık görülen endokrin ve metabolik bir hastalıktır. İnsülinin rutin kullanıma girmesinden önce kısa sürede ketoasidoz tablosunda kaybedilen olgular, insülinin kullanıma girmesi ile yaşatılmış, ancak bu uygulama ile doğal olarak hastalığa ait kronik komplikasyonların görülme sıklığı artmıştır [1]. Bunların başında Diabetik Nefropati (DN) gelmektedir ve İBDM'li hastaların ortalama %30-40'ı böbrek yetmezliğinden ölmekte veya diyaliz, transplantasyon tedavileri gerektirmektedir [2,3]. Persistan MA (idrarda 20-200 μgr/dk miktarında albümin çıkışıdır) klinik DN gelişimi için en erken gösterilebilen ve en önemli risk göstergesidir [1,4,5]. Kısa süreli İBDM'li hastalarda tubuler disfonksiyonu düşündüren düşük molekül ağırlıklı proteinlerin (β_2-MG gibi) atılımında artış saptanması DN'nin erken belirlenmesinde önemlidir [6].

Kısa süreli protein yükleme ile glomerüler filtrasyon hızı (GFR) bazal düzeyin üstüne çıkabilir ve çıkabileceği en yüksek GFR düzeyi renal fonksiyonel rezerv (RFR) olarak adlandırılır. Ölçülebilen böbrek testlerinde bozukluk saptanmasa da, böbrek yetmezliğinin erken göstergesi olabilen bu test, çeşitli araştırmacılar tarafından diyabetik hastalarda da uygulanmıştır [1,7,8].

Bu çalışmamızda İBDM'li hastalarda mikroalbümin, β_2-mikroglobülin (β_2-MG) gibi proteinlerin üriner atılımlarını ve protein yükleme ile GFR ölçülerek RFR kapasitesi değerlendirilip; mikroalbüminüri, tubuler proteinüri ve RFR'in hastalığın metabolik kontrolü ve süresi ile ilişkileri araştırılmak istenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma; İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Endokrinoloji Polikliniği'nde Eylül 1996-Nisan 1997 tarihleri arasında yapıldı. Tip 1 İBDM tanısı ile takip edilen 22 (11 erkek, 11 kız) hasta ve kontrol grubu olarak, yaş uyumlu 10 (5 kız, 5 erkek) sağlıklı olgu çalışmaya alındı. Hastaların ortalama yaşı 11.60±3.02 (6-17) yıl, kontrol grubunun ortalama yaşı 11.35±2.56 (7-15) yıldı. Ortalama hastalık süresi 4.72±2.68 (2-10.9) yıldı. Olguların hiçbirisinde renal hastalık öyküsü yoktu, bazal serum kreatinin düzeyleri normaldi ve tümü normotansifti. İdrar muayenelerinde standart yöntemle protein saptanmadı ve idrar kültürleri sterildi. Olguların batın ultrasonografisi bulguları normal idi ve diyabete bağlı kronik komplikasyonları yoktu. Uzmanlık tezi kapsamında yapılan çalışmanın projesi Eğitim Planlama Kurulu ve diğer ilgili birimler tarafından onaylanmıştı.

RFR testi, 3-4 kişilik gruplar halinde, hasta ve kontrol grubunda aynı şekilde uygulandı.

Sekiz saat açlığı takiben saat 8'de mesane boşaltıldı. Elde edilen idrar örneklerinde, bazal üriner albümin ve β2-MG düzeyleri belirlendi. Açlık kan şekeri ve HbA1C tayini için kan alındı. Aynı saatte, 20 ml/kg sıvı oral olarak verildi. Saat 8.30'da, hastaların insülin tedavileri yapıldı. Oral su yüklemeye takiben bir saat süreyle idrar toplandı ve saat 9'da bazal kreatinin klirensi belirlendi. Aynı saatte 2 gr/kg protein içeren pişmiş kırmızı et yedirildi. Protein yemeği sonrası 1., 2., 3., 4. saatlerde, idrar volümü ölçülüp, saat aralarında serum kreatinini için kan alındı. Her saat sonunda bir önceki saatte çıkardıkları idrar miktarı kadar su içirildi. Et yemeği sonrası 1., 2., 3., 4. saatlerde üriner albümin atılımı ve 2. saatte β_2-MG'nin üriner düzeyleri belirlendi. Kreatinin klirensi her periyotta ayrı ayrı hesaplandı. Olgulardan bazal GFR değerleri hesaplandı. Protein yükleme sonrası bazal değere göre en yüksek GFR düzeyi, pik GFR olarak belirlendi ve bazal değerden farklar, % fark olarak bulundu. Bazal GFR düzeyi ile akut protein yükleme sonrası saptanan pik GFR değer arasındaki fark RFR olarak kabul edildi. Protein yükleme ile bazal değerdeki GFR değerinden daha düşük bir GFR bulunmuş (azalma oluşmuş) ise bu olguların renal rezervlerinin olmadığı kabul edildi [9].

Testin başlangıcında alınan idrar örneğindeki albümin düzeyi, Boehringer-Mannheim Biochemica

MA kiti ile Array™ Proteins Systems Nepholometry cihazında nefelometrik yöntemle mikroalbümin değerleri % olarak çalışıldı. Bir saatlik idrar volümü üzerinden mikroalbümin atılım miktarı ve bundan da microgram/dk.'lık atım hızı hesaplandı. Tek idrar örneğindeki albümin düzeyi tayininde idrar volümündeki değişiklikler için düzeltici olacağı düşüncesinden hareket ile; üriner albümin atılımı, albümin/kreatinin oranı şeklinde gösterildi. Sonuçlar değerlendirilirken daha önce yapılan çalışmalar refarans alınarak; 40 mg/gr.Cr. altındaki düzeyler normoalbüminüri, 40-300 mg/gr.Cr. mikroalbüminüri, 300 mg/gr.Cr.'in üzerindeki değerler albüminüri olarak değerlendirildi.

Üriner β_2-MG düzeyi mini VİDAS cihazıyla ELFA (Enzyme Linked Fluoresceine Assay) tekniği ile bakıldı. β_2-MG'nin idrardaki normal değerinin üst sınırı 0.79 mg/L olarak alındı (Vidas β_2-MG kiti prospektüsüne göre). Bunun üzerindeki değerler patolojik kabul edildi. Üriner β_2-MG düzeyi tayininde idrar volümündeki değişiklikler için düzeltici olacağı düşüncesinden hareket ile; üriner β_2-MG atılımı, β_2-MG/kreatinin oranı şeklinde gösterildi. HbA_1C anyon değiştirici kromatografi yöntemi ile ölçüldü.

Hasta ve kontrollerde, bazal ve maksimum GFR düzeyleri ve her iki gruptaki %GFR artışı karşılaştırıldı. Normoalbüminürik, mikroalbüminürik olan hasta grubunun bazal GFR, pik GFR ve %GFR artışları kendi içinde karşılaştırıldı, istatistiksel olarak farklılık araştırıldı. Üriner albümin ve β_2-MG'nin bazal ve pik değerleri arasındaki istatistiksel farklılık araştırıldı. HbA_1C, hastalık süresi ile üriner albümin, β_2-MG ve RFR arasında istatistiksel ilişki olup olmadığına bakıldı. Metabolik kontrol değerlendirilirken, daha önce yapılan çalışmalar referans alınarak, $HbA_1C \leq$ %9.9 olan olguları metabolik kontrolü orta ve iyi, $HbA_1C \geq$%10 olan olgulara metabolik kontrolü kötü ve çok kötü olarak degerlendirdik. Sonuçlar ortalama ve standart deviasyon olarak belirlendi.

İstatistik çalışmalarında; ki-kare (x^2) testi, bağımsız iki grup t testi (t testi), eşleştirilmiş t testi, Mann-whitney testi, Wilcoxon testi, Newman- Keuls testi ve varyans analizi (model-tesadüf bloklar) kullanıldı. Olasılığın (p), 0.05'ten küçük olması durumunda farklar istatistiki açıdan anlamlı kabul edildi.

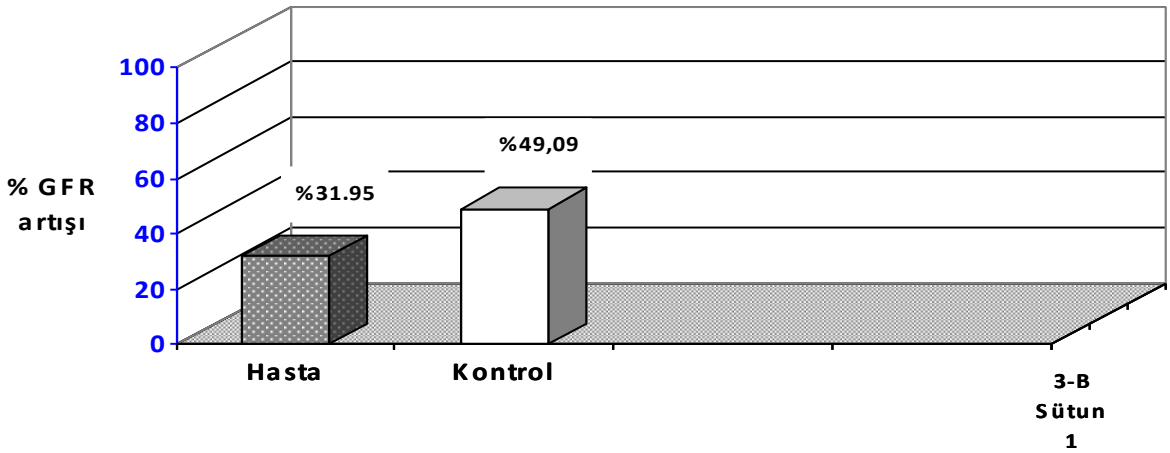
BULGULAR

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Endokrinoloji Polikliniği'nde takip edilmekte olan 22 İBDM'lü hasta ve kontrol grubu olarak 10 sağlıklı olguya RFR testi yapıldı. Ayrıca olguların tümünde bazal ve oral protein yüklemesi sonrası üriner albümin, β_2-MG düzeyleri belirlendi.

Hasta grubunun dermografik özellikleri; cins (K/E:11/11), yaş (yıl): 6-17 (11.6±3.02), Ağırlık (kg): 20-56 (35.30±9.95), Boy (cm): 109,5-166,5 (138.09±14.74), Vücut kitle indeksleri (kg/m^2): 29.05±6.67, Tansiyon Arteriel (mmHg): Sistolik= 90-120 (104.55±9.50), Diyastolik= 45-80 (60.68±7.61), insülin dozları: 0.72±0.18 Ü/kg idi. Hasta grubunun test sırasındaki ortalama HbA1C düzeyi % 11.08±2.47 (6.5-16.8), açlık kan şekeri (AKŞ) ortalaması 249.9±52.6 mg/dl idi. Kontrol grubunun dermografik özellikleri; cins (K/E:5/5), yaş (yıl): 7-15 (11.35±2.56), Ağırlık (kg): 24-54 (37.10±9.76), Boy (cm): 123–166 (142.80±14.77), Vücut kitle indeksleri (kg/m^2): 30.60±7.93, Tansiyon Arteriel (mmHg): Sistolik= 90-120 (104.50±8.64), Diyastolik= 50-70 (61.00±7.38) idi. Kontrol grubunun açlık kan şekeri ortalaması 84.10±3.87 mg/dl idi.

Hasta ve kontrol grubunun cins, yaş, ağırlık, boy, vücut kitle indeksi, TA değerleri arasında istatistiksel fark gözlenmedi (tüm parametreler için, $p>0.05$). Hasta ve kontrollerin serum kreatinin değerleri (sırası ile; 0.67±0.12 mg/dl, 0.61±0.09 mg/dl) arasında istatistiksel fark gözlenmez iken ($p>0.05$), açlık kan şekeri ortalamaları istatistiksel olarak farklı bulundu ($p<0.001$).

RFR testi sırasında kontrol grubunun bazal ve protein yükleme sonrası 2., 3., 4. saat GFR farkı (bazale göre) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Yine hasta grubunda da bazal ve protein yükleme sonrası 3., 4. saat GFR farkı (bazale göre) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Kontrol



Şekil 1. Her iki grupdaki ortalama maksimum %GFR artışları.

grubunda pik GFR'yi 2. saatte, diyabetik hasta grubunda ise 3. ve 4. saatlerde gözledik.

Her iki grupta bazal GFR değerleri ile pik GFR değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Hasta grubundaki bazal GFR ortalaması (118.05±29.35 ml/dk/1.73 m^2) ile pik GFR ortalaması (151.36±29.81 ml/dk/1.73 m^2) ve aynı şekilde kontrol grubundaki bazal GFR ortalaması (115.20±13.89 ml/dk/1.73 m^2) ile pik GFR ortalaması(170.40±18.99 ml/dk/1.73 m^2) karşılaştırıldığında, pik GFR düzeylerinde istatistiksel olarak artış gözlendi ($p<0.001$). Her iki gruptaki maksimum %GFR artışları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulundu ($p<0.001$), (Şekil 1).

RFR testi uyguladığımız 22 olgunun 19'unda normal renal rezerv, 3 olguda renal rezervin olmadığını gözledik. Normal renal rezervli 19 (%86,4) olgunun bazal GFR ortalamaları, pik GFR ortalamaları ve ortalama maksimum % GFR artışı, Renal rezervsiz 3 olgunun bazal GFR ortalamaları, pik GFR ortalamaları ve ortalama maksimum % GFR artışı Tablo 1'de görülmektedir. Renal rezervli olguların 5'inde ve renal rezervsiz olguların 1'inde mikroalbüminürik düzeyde üriner albümin atılımı saptandı. Aynı zamanda renal rezervli ve renal rezervsiz olguların ortalama bazal GFR, pik GFR ve %GFR artışları kontrol grubu ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Sonuçlar Tablo 1'de görülmektedir. Kontrol hastaları ile normal renal rezervli hastaların ortalama bazal GFR ve maksimum %GFR artışları arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Ancak, kontrol hastaları ile renal rezervsiz hastaların ortalama bazal GFR ve maksimum %GFR artışı arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

RFR testi uyguladığımız hastaların 6'sında (%27.3) mikroalbüminürik düzeyde üriner albümin atılımı saptandı. Bu hastaların bazal GFR ortalamaları, pik GFR ortalamaları ve ortalama maksimum %GFR artışı, üriner albümin atılımı normal düzeyde olan 16 (%72.7) olgunun bazal GFR ortalaması, pik GFR ortalaması ve ortalama maksimum %GFR artışı sonuçları Tablo 1'de görülmektedir.

Normoalbüminürik hastalar ile üriner albümin atılımı mikroalbüminürik düzeyde olan hastaların ortalama bazal GFR ve maksimum %GFR artışları arasındaki faklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (tüm parametreler için, $p>0.05$). Ancak, mikroalbüminürik seviyede üriner albümin atılımı olan hastaların ortalama maksimum %GFR artışları normoalbüminürik hastalara göre daha düşük bulundu. Ayrıca mikroalbüminürik ve normoalbüminürik hastaların ortalama bazal GFR, pik GFR ve %GFR artışı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; mikroalbüminürik hastaların pik GFR'leri kontrol grubuna göre istatistiki anlamlılıkta düşük bulundu ($p<0.05$). Sonuçlar Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1. IBDM' li olgularda RFR, üriner mikroalbümin ve β_2-MG sonuçlarına göre ortalama bazal, pik GFR ve ortalama maksimum %GFR artış sonuçları.

	RFR		Üriner MA		Üriner β2-MG		
	RFR(–)	RFR(+)	MA(–)	MA(+)	β2-MG(–)	β2-MG(+)	Kontrol Grubu
Olgu sayısı (n)	3	19	16	6	20	2	10
%	13.6	86.4	72.7	27.3	90.9	9.1	-
Bazal GFR (ml/dk/1.73 m²)	157±50.03*®	111.89±20.8*	120±32.51	112.83±19.9	117.55±29.8Φ	123±32.52	115.20±13.89¶Φ
Pik GFR (ml/dk/1.73 m²)	131±50.58	154.57±25.9	155.87±26.4	139.33±37.3&	147.40±28.2¶	191±7.07¶	170.40±18.99&
%GFR artışı	-17.74±16.02#©	39.78±19.10#	37.33±22.69	24.30±30.11	28.92±24.41	61.69±48.5	49.09±18.99¶

** p<0.05, RFR(-) ve RFR(+) olguların bazal GFR'leri arasındaki ilişki. #p<0.05, RFR(-) ve RFR(+) olguların %GFR artışları arasındaki ilişki. ¶p<0.05, β_2-MG(-) ve β_2-MG(+) olguların pik GFR'leri arasındaki ilişki. © p<0.05; RFR(-) olgular ile kontrol grubu arasındaki %GFR artışı ilişkisi.® p<0.05; RFR(-) olgular ile kontrol grubu arasındaki bazal GFR ilişkisi.&p<0.05; MA(+) olgular ile kontrol grubu arasındaki Pik GFR ilişkisi.Φp<0.05; β_2-MG(-) olgular ile kontrol grubu arasındaki Pik GFR ilişkisi.*

Üriner β_2-MG seviyesi yüksek (üst sınırın üzerinde) olan 2 (%9.1) hastanın ortalama bazal GFR'si, pik GFR'si ve ortalama maksimum %GFR artışı, üriner β2-MG normal sınırlarda olan 20 (%90.9) hastanın ortalama bazal GFR'si, pik GFR'si ve ortalama maksimum %GFR artışı Tablo 1'de görülmektedir. Ortalama pik GFR'ler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05). Ancak, ortalama bazal GFR ve ortalama maksimum %GFR artışları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sonuçlar anlamlı bulunmadı (tüm parametreler için, p>0.05).

Hasta grubunda, bazal üriner albümin düzeyleri ortalaması (31.71±32.96 mg/grCr) ile pik üriner albümin düzeyleri ortalaması (34.14±33.14 mg/grCr) arasında; kontrol grubunda bazal üriner albümin düzeyleri ortalaması (17.84±9.98 mg/grCr) ile pik üriner albümin düzeyleri ortalaması (18.04±7.54 mg/grCr) arasında istatistiksel farklılık yoktu (p>0.05). Her iki gruptaki bazal ve pik ortalama üriner albümin düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmedi (p>0.05).

Hasta grubunda bazal üriner β2-MG düzeyleri ortalaması (5.34±8.64 mg/grCr) ile 2. saat üriner β_2-MG düzeyleri ortalaması (2.15±3.02 mg/grCr) arasında istatistiksel olarak farklılık gözlenmedi (p>0.05). Aynı şekilde kontrol grubunda da bazal üriner β2-MG düzeyleri ortalaması (1.43±0.60 mg/grCr) ile 2. saat üriner β2-MG düzeyleri ortalaması (1.43±1.09 mg/grCr) arasında istatistiksel farklılık saptanmadı (p>0.05). Her iki grupta elde edilen bazal ve 2. saat β2-MG arasında istatistiksel farklılık gözlenmedi (p>0.05).

Metabolik kontrol orta ve iyi (HbA1C ≤ %9.9) olan 8 (%36.4) olgunun ortalama bazal GFR'si, pik GFR'si ve ortalama maksimum %GFR artışı, metabolik kontrolü kötü ve çok kötü (HbA1C ≥%10) olan 14 (%63.6) olgunun ortalama bazal GFR'si, pik GFR'si ve ortalama maksimum %GFR artışı Tablo 2'de görülmektedir. Metabolik kontrolü iyi ve orta olan olgular ile metabolik kontrolü kötü ve çok kötü olan olguların ortalama bazal GFR'leri, pik GFR'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). Ancak, maksimum %GFR artışları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05). Ayrıca metabolik kontrolü kötü ve çok kötü olan olguların pik GFR ve ortalama maksimum % GFR artışları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak düşük bulundu (p<0.05). Sonuçlar Tablo 2'de gösterilmiştir. Genel anlamda HbA_1C ile ortalama maksimum % GFR artışı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir negatif ilişki saptandı (p<0.05).

Hastalık süresi 5 yıl ve altında olan 15 (%68.2) olgunun ortalama maksimum %GFR artışı, ortalama bazal mikroalbüminüri seviyesi ve ortalama bazal β2-MG seviyesi, hastalık süresi 5 yılın üzerinde olan 7 (%31.8) olgunun ortalama maksimum %GFR artışı ortalama bazal üriner albümin atılımı ve ortalama

Tablo 2. IBDM' li olgularda metabolik kontrol ve hastalık süresine göre RFR, üriner β_2-MG ve mikroalbüminüri sonuçları.

	Metabolik kontrol		Hastalık süresi		Kontrol grubu
	Orta-İyi	Kötü-çok kötü	<5 yıl	>5 yıl	
Hasta sayısı (n)	8	14	15	7	10
%	36.4	63.6	68.2	31.8	-
Bazal GFR (ml/dk/1.73 m^2)	108.50±26.21	123.50±30.55	115.46±18.96	123.57±46.07	115.20±13.89
Pik GFR (ml/dk/1.73 m^2)	159.50±29.90	146.71±29.82®	159.33±25.65#	134.28±32.79#⊥®	170.40±18.99&⊥
%GFR artışı	49.85±22.40*	21.64±24.91*©	39.09±19.63	16.58±36.17	49.09±18.99ε©
Bazal MA (mg/grCr)	24.47±24.82	35.83±37.04	27.05±21.32	41.58±50.50	17.84±9.98
Pik MA (mg/gr.Cr)	20.63±18.46	38.72±38.23	32.50±36.75	31.35±26.25	18.04±7.53
Bazal β_2-MG (mg/gr.Cr)	8.17±12.86	3.67±4.81	6.06±9.83	3.72±5.49	1.42±0.61
2. saat β_2-MG (mg/gr.Cr)	0.97±0.53	2.97±3.65	2.41±3.59	1.53±1.15	1.40±1.09

**p<0.05, orta-iyi ve kötü-çok kötü metabolik kontrollü olgular %GFR artışları. # p<0.05, Hastalık süresi ile Pik GFR arasındaki ilişki. ε p<0.05; <250 mg/dl kan şekeri olan hastalar ile kontrol grubunun %GFR artışı arasındaki ilişki. & p<0.05; >250 mg/dl kan şekeri olan hastalar ile kontrol grubunun Pik GFR'si arasındaki ilişki.⊥ p<0.05; Hastalık süresi 5 yılın üstünde olan hastalar ile kontrol grubunun Pik GFR'si arasındaki ilişki. © p<0.05; Kötü metabolik kontrollü hastalar ile kontrol grubunun %GFR artışı arasındaki ilişki. ® p<0.05; Kötü metabolik kontrollü hastalar ile kontrol grubunun Pik GFR' si arasındaki ilişki.*

bazal β_2-MG seviyesi Tablo 2'de görülmektedir. Hastalık süresi 5 yıl ve altında olan olgular ile hastalık süresi 5 yıl üzerinde olan olguların ortalama bazal üriner albümin atılımı, ortalama bazal β_2-MG üriner atılımı ve maksimum %GFR artışları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında farklılık anlamlı bulunmadı (p>0.05). Ancak, hastalık süresi 5 yıl üzerinde olan olguların ortalama maksimum %GFR artışları daha düşük bulundu. Ayrıca hastalık süresi ile protein yükleme sonrası pik GFR arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki vardı (p<0.05). Klinik ve laboratuvar olarak DN'si olmayan ve ortalama 5 yıl izlem süreli 22 olgunun 9 (%40)'unda böbreğin etkilendiği saptandı.

TARTIŞMA

IBDM çocukluk çağında sık görülen endokrin ve metabolik bir hastalıktır. IBDM'lu hastaların %30-40'ında hastalığın başlangıcından ortalama 15-20 yıl sonra proteinüri ve böbrek yetmezliği gelişebileceği gösterilmiştir [2,3].

Diyabetik nefropati patofizyolojisi multifaktöriyel etkilerin birleşerek ortaya çıkardığı kompleks ve dinamik bir olaydır. Kan şekeri yüksekliği patogenizdeki tek faktör olmayıp, anormal RAAS, insülin kullanımı, diyabet yaşı, glisemik kontrol, hiperlipidemik, genetik faktörler gibi birçok faktörler rol oynamaktadır [1,10]. Bütün bu etkenlerle oluşan hiperfiltrasyon, intraglomerüler basınç artışı, mezengeal hipertrofi ve GBM'da oluşan strüktüel anormallikler diyabetik renal hasarlanmanın ilk ve en spesifik bulgusu olan proteinüri ile sonuçlanır. Proteinürinin miktarı sıklıkla renal hasar ile korele olup, klinik sınıflamada kriter olarak kullanılır. Proteinüri başlangıçta rutin yöntemlerle tayin edilemeyen MAH'nın 20-200 mikrogram/dk. arasında olan "mikroalbüminürik dönem", "subklinik DN", "incipient DN" gibi adlar verilir. Persistan mikroalbüminüri bu gün için en ciddi ve spesifik klinik DN riski faktörüdür ve uygun tedavi ile geri dönüşümü olan son noktadır [10]. Klinik DN'de artık proteinüri mikro olmaktan makro hale dönüşmüş olup, rutin yöntemlerle de tanınabilen MAH'ın 200 mikrogram/dk. üstündedir, yani artık DN dönüşümsüz hale gelmiştir.

RFR testinde bazal Ccr ölçümü, bir saatlik su diürezi ile yapıldı. Çünkü bu literatürde daha iyi denetlenebilen bir yöntem olarak belirtilmektedir. GFR uyarıcı olarak 2 g/kg protein içeren kırmızı et proteini daha önceki çalışmalara uygun olarak 30 dk. içinde yedirildi. Oral proteinin hızlı olarak yüklenebilmesi için, önceki çalışmalarda da aynı sürede veril-

miştir [9,11,12,13]. Daha önceki çalışmalarda olduğu gibi et proteini 1.5-2.7 g/kg veya 80 g olarak seçilmiştir. Sağlıklı ve diabetik çocuklarda oral protein yüklemesi ile yapılan çalışmalarda Molina ve ark.[13] 2 g/kg, Fioretto ve ark. [14] 1,5 g/kg, Brouhard ve ark. [11] 80 g/gün ve Semiz ve ark. [15] 2 g/kg'dan kırmızı et proteini kullanmıştır. Çalışmamızda protein miktarını 2 g/kg olarak belirledik.

Yapılan çalışmalarda RFR ve GFR 30 ila 180. dk.'da maksimuma ulaştığı gözlenmiştir [9,15,16,17]. Biz de çalışmamızda protein yüklemeden sonra RFR test süresini 4 saat olarak belirledik. Hızlı protein yüklemesi ile Bosch ve ark. 4. saatte [18] Brenner ve ark. [19] ile Hellerstein ve ark. [20] 3. ve 4. saatlerde, Fioretto ve ark. [14] 3. saatlerde, Brouhard ve ark. [11] 1. ve 3. saatlerde, Shestakova ve ark. [9] 2. saatlerde, Semiz ve ark. [15] 2. ve 4. saatlerde pik gözlemiştir. Çalışmamızda 2 gr/kg protein içeren yemekten sonra kontrol grubunda pik GFR'yi 2. saatte, diyabetik hasta grubunda ise 3. ve 4. saatlerde gözledik. Bu nedenle RFR testi için en az 4 saatlik test süresinin uygun olacağı düşüncesindeyiz.

Akut protein yükleme sonrası sağlıklı kişilerde %GFR artışı %10-%60 arasında değişmektedir. Protein yükleme ile GFR'de azalma renal rezervin yokluğunu belirtir [9]. Test sırasında su diürezi ile elde edilen bazal GFR düzeyleri diyabetlilerde ortalama 118.04±29.35 ml/dk/1.73 m^2, kontrol grubunda 115.20±13.89 ml/dk/1.73 m^2 idi. Her iki grup da bazal GFR ortalaması yönünden istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p>0.05$). Ortalama pik GFR ve maksimum %GFR artışı kontrol grubunda sırasıyla 170.40±18.99 ml/dk/1.73 m^2, %49.09±18.99, hasta grubunda 151.36±29.81 ml/dk/1.73 m^2, 31.95±27.31 idi. Her iki grupta bazal GFR düzeyleri farksız iken, ortalama pik GFR düzeyleri istatistiksel olarak farklı bulundu ($p<0.05$). Dolayısı ile hasta grubundaki maksimum %GFR artışını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğunu gözledik ($p<0.05$). Brouhard ve ark. [11], en az 10 yıllık diyabet süresine sahip normotansif nonproteinürik IBDM'lu hastalarda 80 g protein yemeği sonrası RFR'yi %12-69 arasında bulduklarını bildirmiştir. Aynı araştırmacılar, mikroalbüminürik 10 IBDM'lu hasta grubunda ortalama bazal GFR'yi 95.1±12.1 ml/dk/1.73 m^2, ortalama maksimum %GFR artışını %59 olarak bulmuştur [12]. Fioretto ve ark. [14] normoalbüminürik, normotansif, diabet süresi ortalama 8 yıl olan 35 hastada bazal GFR 125±7 ml/dk/1.73 m^2 iken, ortalama maksimum %GFR artışını %14 olarak bulmuştur. Aynı araştırmacılar kontrol grubunda bazal GFR'yi 110±4 ml/dk/1.73m^2, ortalama maksimum %GFR artışını %18 olarak bulmuştur. Çalışmamızdaki ortalama maksimum %GFR artış düzeyi Brouhard ve ark.'nın sonuçlarına uygunluk göstermektedir

Shestakova ve ark. [9], GFR ve üriner albümin atılımı üzerine protein alımının akut etkilerini 23 Tip-1 DM'lü (klinik nefropatisi olmayan) hasta üzerinde incelemiş, aynı zamanda sonuçları renal morfolojik verilerle karşılaştırmışlardır. On dört hastada (normoalbüminürik) ve kontrol grubunda (7 olgu) ortalama maksimum %GFR artışını %27 ila %37 arasında saptamışlar, fakat 9 hastada (olguların %50'si mikroalbüminürik) ortalama maksimum %GFR artışı % -20 olarak bulunmuştur. Normoalbüminürik hastalarda bazal GFR 131.4±12.1 ml/dk/1.73m^2, ortalama maksimum %GFR artışı %36.5±5.5 iken, mikroalbüminürisi olan hastaların bazal GFR 195.3±15.9 ml/dk/1.73 m^2, ortalama maksimum %GFR artışı % -19.6±7.4 olarak bulunmuştur. Biz de çalışmamızda mikroalbüminürik hastalarda ortalama maksimum %GFR artışı, pik GFR düzeyini normoalbüminürik hastalara ve kontrol grubuna göre daha düşük bulduk. Mikroalbüminürili hastalarda daha da düşük düzeylerde GFR yanıtı elde etmemiz, IBDM'lu hastalarda renal hasarın artması ile, RFR'de azalmanın birlikteliği görüşüne uygundur. Semiz ve ark. [15] da mikroalbüminürik hastalarda ortalama maksimum %GFR artışını düşük bulmuştur. Yine Bosch ve ark. [18] mikroalbüminürik ve normal bazal GFR'li hastalarda ortalama maksimum %GFR artışını bazale göre düşük (-) bulmuştur. Çalışmamızdaki sonuçlar yukarıdakilerle uyumludur.

Protein yükleme öncesi alınan bazal idrar örne-

ğindeki üriner β_2-MG düzeyleri ortalaması kontrollerde 1.43±0.60 mg/grCr, hastalarda 5.34±8.64 mg/grCr idi. Her iki grupta bazal üriner β_2-MG düzeyi yönünden istatistiksel farklılık yoktu (p>0.05). Ortalama pik GFR'ler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05). Ancak, ortalama bazal GFR ve ortalama maksimum %GFR artışları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sonuçlar anlamlı bulunmadı (tüm parametreler için, p>0.05). Miltenyi ve ark. [21] ortalama 2,5 yıl diyabet süresine sahip 13 iyi-orta metabolik kontrollü ve 18 kontrol hastasında üriner β_2-MG düzeyinde artış saptamazken, 11 diyabetik ketoasidozlu çocukta idrarda artmış β_2-MG atılımı saptamışlardır. Bu hastaların ketoasidozu düzeldikten 10 gün sonra yine değerlendirdiklerinde bu düzeyin normale döndüğünü göstermişlerdir. Watanabe ve ark. [22] diyabetiklerde kontrollere göre artmış β_2-MG üriner düzeyi saptamışlar ve bu artışın en çok 2,5 yıldan daha az diyabet süresine sahip hastalarda görüldüğünü bildirmişlerdir. Yazarlar, yeni tanılı hastalarda üriner glukozun direkt ve indirekt etki ile renal tubullerden protein reabsorbsiyonunu inhibe etmesi nedeni ile veya ozmotik diürez ya da filtrasyon oranındaki artış sonucu, β_2-MG'in üriner atılımının arttığını savunmuştur. Çalışmamızda üriner β_2-MG düzeyleri normal olan olguların hastalık süresini ortalama 4.86±2.44 yıl, üriner β_2-MG düzeyi artmış olan olguların (2 olgu) hastalık süresini ortalama 2 yıl olarak saptadık ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05). Olgu sayısının az olması bu sonucun güvenirliğini azaltmaktadır ve olgu sayısının arttırılarak yine değerlendirilmesi gerekmektedir.

Çalışmamıza alınan hastaların büyük bölümü orta veya kötü derecede metabolik kontrollü idi ve test sabahı ortalama kan glukoz düzeyleri yüksekti. IBDM'lu hastaların kontrollere göre daha düşük düzeyde GFR yanıtı vermeleri, bu hastaların hiperfiltre durumda olmaları ile açıklanabilir. Çalışmamızda HbA_1C düzeyi arttıkça (metabolik kontrol kötüleştikçe) ortalama maksimum %GFR artışının düştüğünü istatiksel olarak gözledik (p<0,05). Ayrıca metabolik kontrolü kötü olan olguların ortalama pik GFR ve maksimal %GFR artışını hem kontrol grubuna hem de metabolik kontrolü orta-iyi olan olgulara göre düşük bulduk. Joseph ve ark. [23] HbA_1C düzeyi <%8 altında olanları iyi kontrol, %8-10 arası olanları yetersiz kontrol, %10'nun üzeri olanları kötü kontrol olarak belirtmiştir. Biz de çalışmamızda HbA_1C seviyesini ≤%9.9 olan olguları metabolik kontrolü orta ve iyi, %10 ve üzeri olanları metabolik kontrolü kötü ve çok kötü olarak sınıflandırdık. Bosch ve ark.[18], RFR testi uygulandığı sırada hastanın metabolik konrolünün önemli olduğunu; kötü metobolik kontrollü hastalarda, RFR'nin azaldığını bildirmiştir. Semiz ve. ark. [15] RFR ile metabolik konrol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamamıştır.

Brouhard ve ark. [11] 10 yıllık diyabet süresi olan hastalar üzerinde yaptıkları araştırmada; GFR artışında glukagon ve büyüme hormonunun rol oynadığını göstermiştir. Creyer ve ark. [24] diyabet süresinin artışı ile glukagon sekresyonunun bozulduğunu bildirmiştir. Protein alımı sonrası glukagon yanıtındaki azalma ve bu hastalarda GFR yanıtında azalmaya neden olabilir. Biz hastalık süresi ile RFR arasında istatistiki anlamlılıkta bir ilişki bulamadık (p>0.05). Ancak, hastalık süresi 5 yılın üzerinde olan olgularda daha düşük %GFR artışı gözledik (Tablo 2). Ayrıca hastalık süresi arttıkça pik GFR'nin düştüğünü istatistiksel olarak anlamlı bulduk (p<0.05).

IBDM'li 22 olgudan 2'sinde RFR(-), 1 olguda üriner β2-MG artmış, 4 olguda üriner mikroalbüminüri artmış olarak saptandı. Bir olgu hem mikroalbüminürik hem de RFR(-) ve 1 olguda hem üriner β_2-MG hem de üriner mikroalbüminüride artış saptandı. Klinik ve laboratuvar bulgularla diyabetik nefropatisi olmayan, ortalama 5 yıl izlenen 22 olgudan 9 (%40)'unda böbreğin etkilendiği görüldü. Hemodinamik değişiklikler nedeni ile böbreğin baştan itibaren risk altında olan diyabetik hastaların tanı ve izlenmesinde RFR, üriner mikroalbümin ve β_2-MG testlerinin yapılmasının DN gelişimini erkenden saptamada yararı olacaktır. Bu şekilde de diyabetik olgu-

ların tanı konulduğundan itibaren kronik komplikasyonlar açısından destekleyici tedavilerin planlanması ile DN gelişimi geciktirilebilir veya engellenebilir.

KAYNAKLAR

1. Viberti G, Wiseman M J, Pinto J R, Messent J: Diabetic Nephropathy. In: Joslin's Diabetes Mellitus;Ed(s) Kahn CR, Wein GC. 13 th edition. Lea & Febiger Co. 1994:692-724.
2. Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, et al: Diabetic nephropathy in type-I (insulin dependent) diabetes: an epidemiolojical study. *Diabetologia* 1983;25:496. http://dx.doi.org/10.1007/BF00284458
3. Krolowski AS, Warram JH, Christleib AR, et al. The changing natural history of nephropathy in type-I diabetes. *Am J Med* 1985;73:785. http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(85)90284-0
4. Raes A, Donckerwolcke R, Craen M, Hussein MC, Vande Walle J. Renal hemodynamic changes and renal functional reserve in children with type I diabetes mellitus. *Pediatr Nephrol* 2007;22(11):1903-9. http://dx.doi.org/10.1007/s00467-007-0502-6 PMid:17638025
5. Park CH, Maack T: Albumin absorption and catabolism by isolated and perfused proximal tubule of rabbit. *J Clin İInvest* 1984;73:767-77. http://dx.doi.org/10.1172/JCI111270 PMid:6707203 PMCid:425079
6. Bernard A, Viau C, Ouled A, Lawerys R: Competition between Low and high molecular weight proteins for renal tubuler uptake. *Nephron* 1987;45:115-18. http://dx.doi.org/10.1159/000184090 PMid:3031520
7. Rahn KH, Heidenreich S, Brückner D. How to assess glomerular function and damage in humans. *J Hypertens* 1999;17(3):309-17. http://dx.doi.org/10.1097/00004872-199917030-00002 PMid:10100067
8. Barai S, Gambhir S, Prasad N, Sharma RK, Ora M. Functional renal reserve capacity in different stages of chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2010;15(3):350-3. http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1797.2010.01291.x PMid:20470306
9. Shestakova AV, Mukhın NA, Dedov II, et al. Protein-loading test, urinary albumin excretion and renal morphology in diagnosis of subclinical diabetic nephropathy. *Journal of Internal Medicine* 1992;231:213-7. http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.1992.tb00526.x PMid:1556519
10. Fioretto P, Mogensen CE,Mauer SM: Diabetic Nephropathy. In: Pediatric Nephrology. Ed(s) Holliday MA, Barratt TM, Avner ED. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins, 1994: 576-85.
11. Brouhard BH, LaGrone LF, Richard GE, et al: Short-term protein loading in diabetics with ten year duration of disease. *Am J Dis Child* 1986;140:473-6. PMid:3962943
12. Brouhard BH, LaGrone LF, Richard GE;: Somatostatin limits rise in glomerular filtration rate after protein meal. *J Pediatr* 1987;112:729-34. http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(87)80011-2
13. Molına E, Herrera J, Rodriguez B. The renal functional reserve in health and renal disease in school age children. *Kidney International* 1988;34:809-16. http://dx.doi.org/10.1038/ki.1988.254 PMid:3210543
14. Fıoretto P, Trevısan R, Valerıo A, Avogaro A, et al. Impaired renal response to a meat meal in insulin- dependent diabetes: role of glucagon and prostaglandins. *American Physiological Society* 1990; F675-83.
15. Semiz S, Bircan I, Yilmaz GG, Karayalcin B, Guven AG. Renal functional reserve in insulin dependent diabetic children. Acta Paediatr Jpn. 1998 Aug;40(4):341-4. http://dx.doi.org/10.1111/j.1442-200X.1998.tb01944.x
16. Bruno GO, Diéguez SM, Voyer LE. Renal functional reserve in children with a history of hemolytic uremic syndrome through technetium-99m diethylene-triamine-penta-acetic acid clearance. *Arch Argent Pediatr* 2012;110(1):60-3. http://dx.doi.org/10.5546/aap.2012.60 PMid:22307424
17. Zaletel J, Cerne D, Lenart K, Zitta S, Jürgens G, Estelberger W, Kocijancic A. Renal functional reserve in patients with Type 1 diabetes mellitus. Wien Klin Wochenschr. 2004 Apr 30;116(7-8):246-51. http://dx.doi.org/10.1007/BF03041055 PMid:15143864
18. Bosch P, Saccaggi A, Lauer A, Ronco C, Belledone M, Glabman S: Renal functional reserve in humans. *Am J Med* 1983;75:943-50. http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(83)90873-2
19. Brenner BM, Meyer TW, Hostetler TH: Dietary protein intake and progressive nature of renal disease. N Eng J Med 1982; 307: 652-659. http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198209093071104 PMid:7050706
20. Hellerstein S, Hunter JL, Warady BA. Creatinin excretion rate for the evaluation of kidney function in children. *Pediatr Nephrol* 1988;2:419-24. http://dx.doi.org/10.1007/BF00853435 PMid:3153054
21. Mıltenyı M, Körner A, Tulassay T, et al. Tubular dysfunction in type I diabetes mellitus. Archives of Disease in Childhood 1985;60:929-31. http://dx.doi.org/10.1136/adc.60.10.929 PMid:3933437 PMCid:1777521
22. Watanabe Y, Nunou K, makı Y, et al: Contribution of glycemic control to the levels of urinary NAG, total protein, β2-MG and serum NAG in insulin dependent diabetes mellitus without macroalbuminuri. *Clin Nephrol* 1987;28(5):227-31. PMid:3322619
23. Josept M, Clare LH, Mark F, Luke B, Robert C. Potential short-term economic benefits of improved glycemic control. Diabetes care 2001;24:51-5. http://dx.doi.org/10.2337/diacare.24.1.51 PMid:11194241
24. Creyer PE, White NH, santiago JV: The relevans of glucose counter regulatory systems in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Endocr Rev* 1986:7131-39.

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2012; 2(3):170-176
doi:10.5222/buchd.2012.170

Olgu Sunumu

Çocukluk çağının ender kronik ilerleyici lökoensefalopatisi: Kaybolan beyaz cevher hastalıklı iki yenidoğan olgusu

A rare chronic progressive leukoencephalopathy of childhood: Two newborn cases with vanishing white matter disease

Özgür OLUKMAN, Şebnem ÇALKAVUR, Fatma KAYA KILIÇ, Derya OKUR, Füsun ATLIHAN, Aycan ÜNALP

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

ÖZET

Çocukluk çağının en yaygın kalıtımsal lökoensefalopatilerinden biri olan kaybolan beyaz cevher hastalığı oldukça geniş bir fenotipik varyasyona sahiptir. Klasik fenotipi, serebellar ataksinin baskın olduğu, erken çocukluk döneminde başlayan kronik nörolojik bozulma ile karakterizedir. Ancak, literatürde antenatal başlangıç gösteren, yenidoğan döneminde ağır klinik seyir ve erken ölümle sonuçlanan olgular da tanımlanmıştır. Tanı alan yenidoğanların hemen tümü doğumdan hemen sonra beliren hızlı nörolojik bozulma ve nedeni açıklanamayan koma ile kliniğe yansırlar. Diğer bulgular arasında beslenme intoleransı, hipotoni, nöbetler, apne ve ağır solunum sıkıntısı yer alır. Kesin patogenez bilinmemektedir. Serebral manyetik rezonans görüntüleme ve spektroskopi tanısaldır. Yenidoğan döneminde ayırıcı tanı güçtür ve hastalık sıklıkla hipoksik iskemik ensefalopati, konjenital infeksiyonlar ve doğumsal metabolizma hastalıkları ile karışır. Burada açıklanamayan koma tablosu ve ağır nörolojik bulguları olan ve serebral görüntüleme çalışmalarında beyaz cevherde hacim kaybı ve kistik dejenerasyon tespit edilen iki prematüre infant, özellikle yenidoğan döneminde ayırıcı tanıya ve görüntüleme çalışmalarının önemine vurgu yapılarak sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Kaybolan beyaz cevher, yenidoğan, manyetik rezonans görüntüleme

ABSTRACT

Vanishing white matter disease, which is one of the most prevalent inherited childhood leukoencephalopathies, has an extremely wide phenotypic variation. The classical phenotype is characterized by early childhood onset of chronic neurological deterioration, dominated by cerebellar ataxia. However cases with antenatal onset, severe clinical course in the neonatal period and early demise have been also defined in the literature. Almost all diagnosed newborns present with rapid neurological deterioration and unexplained coma soon after birth. Other symptoms include feeding intolerance, hypotonia, seizures, apnea and severe respiratory distress. The exact pathogenesis is not known. Cerebral magnetic resonance imaging and spectroscopy are diagnostic. Differential diagnosis is difficult in the neonatal period and the disease may be misdiagnosed as hypoxic ischemic encephalopathy, congenital infections and inborn errors of metabolism. Here we present two premature infants with unexplained comatose state and severe neurological symptoms whose cerebral imaging studies were indicative of rarefaction and cystic degeneration of the cerebral white matter, and particularly emphasize on the differential diagnosis and the importance of cerebral imaging studies in the newborn period.

Key words: Vanishing white matter, newborn, magnetic resonance imaging

Alındığı tarih: 06.05.2012
Kabul tarihi: 17.05.2012

*Bu makale poster bildirisi olarak 10-14 Mayıs 2011'de Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti'nde düzenlenen 47. Türk Pediatri Kongresi'nde sunulmuştur.

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Özgür Olukman, 1374 Sok. No:11, Alsancak-35220-İzmir
e-mail: drolukman2002@yahoo.com

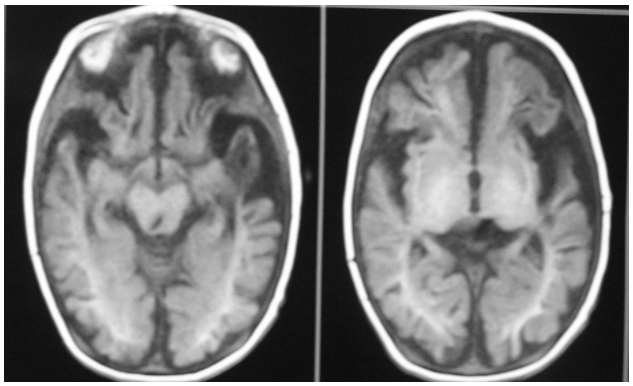
GİRİŞ

Kaybolan beyaz cevher hastalığının (KBCH) çocukluk çağının en yaygın kalıtsal beyaz cevher hastalıklarından birisi olduğu tahmin edilmekle birlikte gerçek sıklığı henüz belirlenememiştir [1,2]. Ökaryotik translasyon başlatıcı faktör eIF2B'nin alt ünitelerini kodlayan 5 genden herhangi birinde mutasyon sonucu ortaya çıkar. Çok geniş bir fenotipik varyasyona sahip olan ve tüm yaş gruplarını etkileyebilen bu hastalığın klasik fenotipinde erken çocukluk döneminde kronik nörolojik bozulma ve serebellar ataksi dikkat çekicidir. Ancak, klinik bulgular antenatal başlangıçlı ve erken yenidoğan ölümüyle sonlanan en ağır formdan, erişkin dönemde tanı alan yavaş seyirli hastalığa kadar değişen bir yelpazede karşımıza çıkabilir [3,4]. Hastalığın karakteristik özelliklerinden birisi kronik ilerleyici seyrinin yanı sıra bazı stres faktörleriyle tetiklenebilen hızlı ve ağır nörolojik bozulma epizotlarının olmasıdır. Serebral manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve MR spektroskopi (MRS) bulguları tanısaldır [5]. Olguların çoğu tanıdan sonra birkaç yıl içinde kaybedilirler. Burada yenidoğan döneminde ağır nörolojik bulgular ve açıklanamayan koma tablosuyla gelen, serebral MRG'de yaygın kistik lökoensefalomalazik değişiklikler saptanan iki yenidoğan olgusu hastalığın yenidoğan döneminde ender görülmesi ve pek çok hastalıkla kolayca karışıp tanı almasının zor olması nedeniyle ilginç bulunarak sunulmuştur.

OLGU 1

On dokuz yaşındaki annenin ikinci gebeliğinden, 32. gestasyon haftasında, plasenta dekolmanı nedeniyle acil sezaryenle, 1240 g, 1. ve 5. dk. Apgar skorları sırasıyla 6/7 olarak doğurtulan kız bebek solunum sıkıntısı ve hipotoni nedeniyle yatırıldı. Antenatal öyküsünden annenin ilk gebeliğinden olan 32 haftalık kız kardeşin doğumdan hemen sonra kaybedildiği, bu gebeliğin izleminde hiçbir sorun olmadığı halde 32. gestasyon haftasında aniden poşun açılıp kanlı amniyon sıvısının geldiği, kontraksiyonların başladığı ve ablasyo plasenta saptanan gebenin acil sezaryene alındığı öğrenildi. Ebeveynler arasında akrabalık olmayan bebeğin geliş muayenesinde asimetrik intrauterin büyüme geriliği, belirgin hipotoni, yenidoğan reflekslerinde azalma, solukluk, takipne, inleme ve gallo ritmi mevcuttu. Maternal hemoglobin Apt testiyle doğrulanan yutulmuş anne kanına bağlı masif kanlı kusması olan bebek, derin apneleri olması üzerine nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) ile izleme alındı. Erken sepsis ön tanısıyla ikili antibiyoterapi başlandı. Perinatal asfiksinin biyokimyasal belirleyicilerinde hafif düzeyde yükselme dışında rutin laboratuvar tetkikleri normal olan olgunun kültürlerinde üreme olmadı. Kan gazları miks tipte asidozla uyumluydu. Akciğer grafisinde, batın ultrasonografisinde, ekokardiyografisinde özellik yoktu. Transfontanel ultrasonografisinde (TFUS) ise bilateral evre 1 germinal matriks kanaması mevcuttu. Yatışının 10. gününde destek tedaviyle mevcut bulguları gerileyen, solunumu düzelen ve beslenmeye başlanan hastanın bir süre sonra kusmaları, poliürisi, ağır dehidratasyonu, anoreksisi ve kilo kaybı gelişti. Yinelenen laboratuvar değerlerinde hipoalbüminemi, hipokalemik hiperkloremik metabolik asidoz, hipofosfatemi, hipoürisemi, proteinüri, glikozüri ve fosfatüri saptanması sonucu Fanconi Sendromu düşünülen hastaya alkali ve potasyum replasmanı yapılıp rehidratasyonu sağlandı. Etiyolojiye yönelik istenen tandem mass, kan ve idrar organik asit analizleri normal bulundu. Uzun kemik grafilerinde osteopeni lehine bulguya rastlanmadı. Destek tedavi ile semptomları gerileyen ve laboratuvar bulguları düzelen olgunun izleminde önce jeneralize tonik, sonra myoklonik tipte nöbetleri gelişti. Postnatal 21. günde (postkonsepsiyonel 35. haftada) yinelenen TFUS'de hidrosefalik dilatasyon ve bilateral kaudotalamik oluk düzeyinde multipl kistik ensefalomalazik değişiklikler olduğu görüldü. Elektroensefalografisinde (EEG) hemisferlerin sentrotemporal bölgesinden kaynaklanan epileptik aktivite nedeniyle sırasıyla fenitoin ve fenobarbital tedavileri başlandı. Ancak, myoklonik

nöbetleri dirençle devam edince midazolam infüzyonu ve klonazepam uygulanarak nöbetlerine hâkim olundu. Fizik tedavi ve rehabilitasyon (FTR) programına alındı. Kranyal MRG'de FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) imajlarda periventriküler ve subkortikal beyaz cevher alanlarında diffüz dansite kaybı ve atrofi, kortekste ileri derecede incelme, serebral sulkus ve sisternalarda silinme, kaudotalamik oluk düzeyinde boyutları 1 cm'den küçük multipl hipodens kistik alanlar, her iki serebellar hemisfer ve inferior serebellar vermisde ileri derecede atrofi, ventriküler sistemde belirgin dilatasyon görüldü ve bulgular KBCH lehine yorumlandı (Resim 1). MRS inceleme genel durum bozukluğu nedeniyle yapılamadı. Göz dibi bakısında retinal damarlarda incelme ve atrofik görünüm saptanan olgunun postnatal 30 günlükken yapılan işitsel beyin sapı yanıtı (BERA) ve otoakustik emisyon testi (OAE) normaldi. İzleminde bilinci giderek kapanan, aksiyel hipotonisi ağırlaşan, ekstremitelerde hipertoni gelişen, refleksleri alınamayan, koma tablosuna ilerleyen olgu spontan solunumunun durması üzerine entübe edilerek mekanik ventilatör ile izleme alındı. Ancak, tüm destek tedaviye rağmen izleminin 186. gününde ventilatörle ilişkili stafilokok pnömonisi nedeniyle kaybedildi.

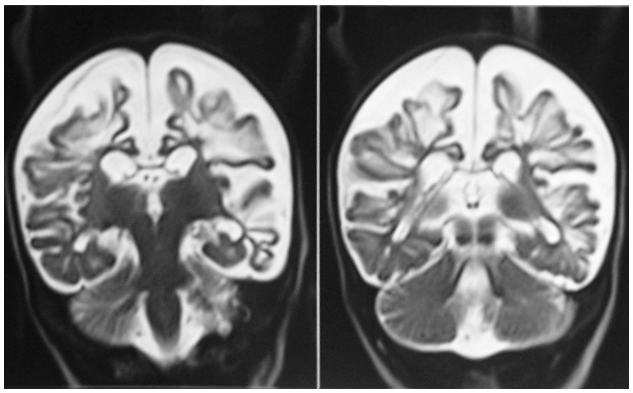


Resim 1. Olgu 1 Kranyal MRG (FLAIR imaj): Periventriküler ve subkortikal beyaz cevherde diffüz dansite kaybı ve atrofi, ileri derecede incelmiş korteks, her iki serebellar hemisfer ve inferior serebellar vermisde ileri derecede atrofi, ventriküler sistemde belirgin dilatasyon.

OLGU 2

Yirmi dokuz yaşındaki oligohidramniyoslu annenin ikinci gebeliğinden, 35. gestasyon haftasında, acil sezaryenle, 1850 g, 1. ve 5. dk. Apgar skorları sırasıyla 1/3 olarak doğurtulan erkek bebek doğumdan hemen sonra resüsite edilip entübe edildikten sonra yenidoğan yoğun bakım ünitemize nakil alındı. Ebeveynleri arasında akrabalık olmayan bebeğin geliş muayenesinde asimetrik intrauterin büyüme geriliği, hipotoni, yenidoğan reflekslerinde azalma mevcuttu. Yatırıldıktan hemen sonra jeneralize tonik tipte nöbet geçiren olguya sırasıyla fenitoin ve fenobarbital tedavileri başlandı. Kan gazları miks tipte asidozla uyumlu, rutin laboratuvar testlerinde asfiksi kriterleri yüksek, akciğer grafisi, ekokardiyografisi ve batın ultrasonografisi olağan olan olgunun TFUS'si beyin ödemiyle uyumlu bulununca antiödem tedavi ve selektif baş soğutma uygulandı. Dirençli nöbetleri devam eden hastanın EEG'sinde sol hemisfer frontotemporal, frontosentral bölgeden kaynaklanan ve karşı hemisfere de yayılan epileptik aktivite görüldü. Sarnat&Sarnat sınıflamasına göre Evre 3 hipoksik iskemik ensefalopati olarak değerlendirilen olgunun 7 gün devam eden antiödem tedavi (2x1 g/kg mannitol + 4x0,5 g/kg furosemid) sonrası tekrarlanan TFUS'de hidrosefalik dilatasyon ve bilateral periventriküler beyaz cevherde multipl kistik ensefalomalazik değişiklikler saptandı. Nörometabolik hastalıklar açısından istenen tandem mass, kan ve idrar organik asit analizleri normal bulundu. İzleminin 12. gününde destek tedavi ile semptomları gerileyen ve laboratuvar bulguları düzelen olgu ekstübe edilerek beslenmeye başlandı. Özellikle alt ekstremitelerinde belirgin hipertonisitesi için FTR programına alındı. Çekilen kranyal MRG'de FLAIR imajlarda serebral hemisferlerde lökodistrofiyle uyumlu sinyaller ve ciddi serebral atrofi KBCH lehine yorumlandı (Resim 2). MRS incelemesinde ise glutamat-glutamin miktarında artış olduğu görüldü. N-asetil aspartat, kolin ve kreatin düzeyleri normaldi. Göz dibi bakısında bilateral optik atrofi bulguları gözlenen olgunun postnatal

42 günlükken yapılan işitsel beyin sapı yanıtı (BERA) ve otoakustik emisyon testi (OAE) normaldi. İzlemde nöbetleri kontrol altına alınan, genel durumu düzelen ve total oral beslenen olgu taburcu edildi. Halen postnatal 9. ayında, düzeltilmiş 8. ayında olan olgunun baş çevresi -2 standart sapmanın altında, nöromotor gelişim basamakları düzeltilmiş yaşına göre geri, dil bilişsel kazanımları yetersiz, görme ileri derecede azalmış, uyarılmış işitsel potansiyelleri normal olup gerek EEG'sinde, gerekse de beyin MRG ve MRS'de patolojik bulguları devam etmektedir.



Resim 2. Olgu 2 Kranyal MRG (FLAIR imaj): Serebral hemisferlerde lökodistrofiyle uyumlu sinyaller ve ciddi serebral atrofi.

TARTIŞMA

KBCH'nın klasik ve en sık görülen varyantı 2-6 yaşları arasında başlar. Kronik ilerleyici nörolojik bozulma, serebellar ataksi, hafif spastisite ve zihinsel fonksiyonlarda azalma gibi bulgularla kliniğe yansır [1-6]. Bazı hastalarda optik atrofiye bağlı görme kaybı ve hafif şiddette epilepsi nöbetleri görülebilir [7]. Bu hastalarda kronik hastalığın seyri sırasında minör kafa travmasını, akut korkuyu ve febril infeksiyonları izleyerek ağır nörolojik bozulma epizotları gelişebilir. Bu epizotlar sırasında hastalar aniden tüm motor işlevlerini kaybedip hipotonikleşirler. İrritabilite, kusma ve nöbetlerin ardından somnolans, koma ve ölüm gelişir. Bazı hastalarda iyileşme olsa bile tam değildir ve birkaç ay ile birkaç yıl arasında değişen bir sürede ölüm kaçınılmazdır [1,4,6]. Yetişkin dönemde tanı alan hastalarda ara sıra meydana gelen nöbetler, psikiyatrik semptomlar, demans ve motor kaybı vardır. Hastalık seyri süregen olup, ani nörolojik bozulma epizodları çok daha azdır. Antenatal ve erken infantil başlangıçlı tip ise son derece ender görülür. Antenatal dönemde üçüncü trimesterde fetal hareketlerde azalma, oligohidramniyos, intrauterin büyüme geriliği ve mikrosefali tespit edilir. Doğum eylemi sırasında sorunlar yaşanabilir ve bebek canlandırma işlemlerini gerektirecek derecede deprese doğabilir. Doğum sırasında yaşanan kısa süreli hipoksik dönemin ardından vital fonksiyonlarda hızlı bozulma, beslenme sorunları, kusma, kilo alamama, irritabilite, apati, aksiyel hipotoni, ekstremitelerde hipo veya hipertoni, nöbetler, apne epizotları, koma, solunum yetmezliği gelişir ve klinik tablo birkaç ay içinde ölümle sonlanır [3,8].

Ökaryotik translasyon başlatıcı faktör eIF2B tüm vücut hücrelerinde protein sentezini düzenleyen ve protein sentezinin değişik stres durumları altında aksamasına engel olan esansiyel bir proteindir. Ancak, KBCH'da etkilenme şaşırtıcı olarak özellikle oligodendrositler ve astrositlerde sınırlı olup, diğer vücut hücreleri ender olarak tutulmuştur. Bunun nedeni bugüne dek tam olarak aydınlatılamamıştır [9,10,11]. Oligo-dendrositlerin ve astrositlerin yetersiz fonksiyonu myelin depolanmasında yetersizlik, myelin kaybı ve yetersiz gliozisle sonuçlanır. Beyinden sonra en sık etkilenen organ overlerdir. Literatürde değişik hastalık alt gruplarında primer veya sekonder over yetmezliği geliştiren olgular sunulmuştur [12]. Öte yandan yalnızca erken başlangıçlı ağır infantil tipte beyin ve over dışı organ tutulumu tanımlanmıştır. Bu tip hastalarda ağır ensefalopati bulgularına katarakt, hepatosplenomegali, pankreatit ve böbrek hipoplazisinin eşlik edebileceği bildirilmiştir [3].

Serebral MRG'de beyaz cevherin diffüz kistik dejenerasyonu ve yerini beyin omurilik sıvısına (BOS) terk etmesi tanısaldır. Hastalığın terminal döneminde tüm serebral hemisferik beyaz cevher kaybolup, yerini ince bir korteks dokusu ve göreceli artmış BOS'a bırakır. Çocuklarda çarpıcı olarak

beyaz cevher yüksek oranda kistik olsa da, beyin kollapsı oluşmaz ve eksternal atrofiye ait kanıtlar görülmez. Aksine serebral beyaz cevherin hafif ödemli görünümü ve girusların genişlemesi daha ön planda olabilir. Yenidoğanlarda beyin yalnızca immatür görünebilir. Yenidoğanların girus örüntüsü bebeğin gestasyonel yaşına göre fazla kaba olduğundan ve olgunlaşmamış beyaz cevherin su içeriği yüksek, myelin içeriği düşük olduğundan yorum yapılamayabilir. Ancak, zamanla beyaz cevher giderek atrofik bir görünüm kazanır, seyrelir ve kistikleşir [1,8,13,14]. Beyaz cevher sinyal değişiklileri en iyi proton dansitesi ve FLAIR imajlarda görülür. Anormal beyaz cevher T2 ağırlıklı imajlarda yüksek sinyal, proton dansitesi ve FLAIR imajlarda düşük sinyal verir. Seyrelmiş kistik beyaz cevher içerisinde sağlam kalan alanlar ışınsal ip benzeri dağılım gösterir. Öte yandan serebral MRS'de hastalığın başlangıç evrelerinde beyaz cevher spektrumu kısmen korunur. Seyrelme ve kistik yıkım devam ettikçe sinyaller azalır ve sonunda tümüyle kaybolur. En son spektrum biraz laktat ve glukoz varlığıyla BOS spektrumuna benzer bir hal alır [15,16].

Hastalık seyrinde süregelen eksitotoksik beyin hasarı nedeniyle BOS/plazma glisin konsantrasyonu çok yüksek düzeylere erişebilir. Yine BOS'ta asiyalotransferrin düzeyleri azalabilir [17,18].

Ayırıcı tanıda hızla ilerleyen ağır nörolojik bulguların varlığında ensefalit ve akut demyelinizan ensefalomyelit (ADEM) akla gelmelidir. Kronik seyirli olgularda ise mitokondriyal lökoensefalopatiler anımsanmalıdır. Yenidoğanlarda ayırıcı tanı çok zordur. Benzer MRG görüntüleri asfiksi, konjenital infeksiyonlar, metabolik hastalıklarda da bulunabilir. Klinik izlem, ayırıcı tanıya yönelik tüm tetkiklerin yapılması ve birkaç hafta içinde MRG tekrarı kesin tanıya varmak açısından önemlidir [3,19].

KBCH için stres faktörlerinden uzak durulması ve genel destek tedavi dışında hiçbir spesifik tedavi yöntemi yoktur. Hastalığa yol açan mutasyon açısından prenatal tanı ve genetik danışmanlık olanakları vardır [3].

Bu bilgilerin ışığı altında burada sunulan iki olgu da yenidoğan döneminde bulgu verip tanı almaları açısından önem göstermektedir. Her iki olgunun da antenatal ve perinatal öykülerinde sorunlar olup, özellikle ikinci olguda KBCH'na giden süreci tetikleyen belirgin bir perinatal hipoksi mevcuttu. Her iki olgunun da belirgin asimetrik intrauterin büyüme geriliği, doğumdan hemen sonra vital fonksiyonlarda hızlı bozulma, gövdesel hipotoni, ekstremite hipertonisi, dirençli epileptik nöbet aktivitesi ve koma tablosu dikkat çekiciydi. Birinci olguda ilginç olarak hastalığa proksimal renal tubuler disfonksiyon bulguları da eşlik etmekteydi. Her iki hastanın da serebral MRG'de progresif serebral atrofi ve multipl kistik ensefalomalazik değişiklikler bulunmaktaydı. İkinci olgunun MRS'de ise belirgin glutamat piki dikkat çekiciydi. Her iki olguda da optik atrofi tespit edilse de, işitsel fonksiyonlar korunmuştu. İlk olgu tüm destek tedaviye rağmen, koma tablosunda araya giren nozokomiyal pnömoni nedeniyle kaybedilmiş, mortalite olasılığı yüksek olan ikinci olgu ise ağır nörolojik sekelleri olmakla birlikte yaşatılabilmişti. Literatürde Van Der Knaap ve ark. [3,4] tarafından erken infantil dönemde tanımlanan 9 bebeğin ortak bulgusu, hastalarımızda olduğu gibi oligohidramnios, fötal hareketlerde azalma ve intrauterin büyüme geriliğidir. Benzer şekilde bu hastaların tamamı komplikasyonlu doğumlar sonucu dünyaya gelmiş ve canlandırma işlemleri uygulanmıştır. Klinik izlemleri sırasında ise kimileri yenidoğan döneminde, kimileri ise erken sütçocukluğu döneminde beslenme problemleri, kusma, kilo alamama, irritabilite, apati, aksiyel hipotoni, ekstremitelerde hipo veya hipertoni, nöbetler, apne epizotları, koma, solunum yetmezliği gibi bulgular geliştirdikten sonra kaybedilmiştir. Bu olguların bir bölümünde birinci olgumuzda tanımlanan renal tubuler disfonksiyona benzer şekilde kataraklt, renal hipoplazi, hepatosplenomegali, pankreatit gibi ekstraserebral tutulum odakları tespit edilmiştir. Gelal ve ark. [20] tarafından sunulan ve yaşları 6 ay ile 19 yaş arasında değişen 5 olguluk bir seride de hastalarımızda olduğu gibi dirençli konvülziyonlar ve

motor-mental fonksiyonlardaki progresif bozulmanın yanı sıra tipik nöroradyolojik bulgular ön plandadır. Öte yandan Bugiani ve ark.'nın [8] tanımladığı bir hasta grubunda ise ateşli viral infeksiyonlar veya aşılama gibi tetikleyici olaylardan sonra erken infantil dönemde progresif nörolojik bozulma ve ölüm bildirilmiştir. Tanımladığımız ikinci olguda ise hastalık sürecini tetikleyen belirgin bir perinatal hipoksi dikkati çekmekteydi.

Sonuç olarak, antenatal ve erken infantil başlangıçlı KBCH'nın son derece ender görülmesi, hastalık semptomlarının özellikle yenidoğanın hipoksik iskemik ensefalopatisi ve doğumsal metabolizma hastalıklarıyla kolayca karışabilmesi, bu bağlamda ayırıcı tanının çok zor olması nedeniyle ilginç bulunan olgularımız burada sunulmaya değer görülmüştür. Özellikle perinatal hipoksi ve iskemi hem KBCH'yi tetikleyici bir etmen olduğundan hem de benzer klinik ve radyolojik bulgularla yenidoğan döneminde ayırıcı tanıda zorluklara yol açtığından önem arz etmektedir. Bu nedenle böyle hastalarda MRG ve MRS'nin erken dönemde istenip deneyimli radyologlarca yorumlanması ve takip sürecinde bu tetkiklerin yinelenmesi kesin tanıya ulaşmada yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Van Der Knaap MS, Pronk JC, Scheper GC. Vanishing white matter disease. *Lancet Neurol* 2006;5:413-23. http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70440-9
2. Van der Knaap MS, Breiter SN, Naidu S, Hart AAM, Valk J. Defining and categorizing leukoencephalopathies of unknown origin: MR imaging approach. *Radiology* 1999;213:121-33. PMid:10540652
3. Van Der Knaap MS, Van Berkel CGM, Herms J, Van Coster R, Baethmann M, Naidu S, et al. eIF2B-Related Disorders: Antenatal onset and involvement of multiple organs. *Am J Hum Genet* 2003;73:1199-1200. http://dx.doi.org/10.1086/379524 PMid:14566705
4. Van der Knaap MS, Kamphorst W, Barth PG, Kraaijeveld CL, Gut E, Valk J. Phenotypic variation in leukoencephalopathy with wanishing white matter. *Neurology* 1998;51:540-7. http://dx.doi.org/10.1212/WNL.51.2.540 PMid:9710032
5. Hanefeld F, Holzbach U, Kruse B, Wilichowski E, Christen HJ, Frahm J. Diffuse white matter disease in three children: an encephalopathy with unique features on magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy. *Neuropediatrics* 1993;24:244-8. http://dx.doi.org/10.1055/s-2008-1071551 PMid:8309512
6. Van der Knaap MS, Barth PG, Gabreels FJ, Franzoni E, Begeer JH, Strink H, et al. A new leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Neurology* 1997;48:845-55. http://dx.doi.org/10.1212/WNL.48.4.845 PMid:9109866
7. Schiffmann R, Moller JR, Trapp BD, Shih HH, Farrer RG, Katz DA, et al. Childhood ataxia with diffuse central nervous system hypomyelination. *Ann Neurol* 1994;35:331-40. http://dx.doi.org/10.1002/ana.410350314 PMid:8122885
8. Bugiani M, Boor I, Powers JM, Scheper GC, Van Der Knaap MS. Leukoencephalopathy with vanishing white matter: A review. *J Neuropathol Exp Neurol* 2010;69:987-96. http://dx.doi.org/10.1097/NEN.0b013e3181f2eafa PMid:20838246
9. Fogli A, Wong K, Eymard-Pierre E, Wenger J, Bouffard JP, Goldin E, et al. Cree leukoencephalopathy and CACH/VWM disease are allelic at the EIF2B5 locus. *Ann Neurol* 2002;52:506-10. http://dx.doi.org/10.1002/ana.10339 PMid:12325082
10. Van der Knaap MS, Leegwater PA, Koonst AA, Visser A, Naidu S, Oudejans CB, et al. Mutations in each of the five subunits of translation initiation factor eIF2B can cause leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Ann Neurol* 2002;51:264-70. http://dx.doi.org/10.1002/ana.10112 PMid:11835386
11. Proud CG. Regulation of mammalian translation factors by nutrients. *Eur J Biochem* 2002;269:5338-49. http://dx.doi.org/10.1046/j.1432-1033.2002.03292.x PMid:12423332
12. Fogli A, Rodriguez D, Eymard- Pierre E, Bouhour F, Labauge P, Meaney BF, et al. Ovarian failure related to eukaryotic initiation factor 2B mutations. *Am J Hum Genet* 2003;72:1544-50. http://dx.doi.org/10.1086/375404 PMid:12707859
13. Patay Z. Diffusion-weighted MR imaging in leukodystrophies. *Eur Radiol* 2005;15:2284-303. http://dx.doi.org/10.1007/s00330-005-2846-2 PMid:16021451
14. Leegwater PAJ, Prong JC, Van Der Knapp MS. Leukoencephalopathy with vanishing white matter: from magnetic resonance imaging pattern to five genes. *J Child Neurol* 2003;18:639-45. http://dx.doi.org/10.1177/08830738030180091101 PMid:14572143
15. Tdeschi G, Schiffmann R, Barton NW, Shih HH, Gospe SM Jr, Brady RO, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy imaging in childhood ataxia with diffuse central nervous system hypomyelination. *Neurology* 1995;45:1526-32. http://dx.doi.org/10.1212/WNL.45.8.1526 PMid:7644053
16. Bluml S, Philippart M, Schiffmann R, Seymour K, Ross BD. Membrane phospholipids and high-energy metabolites in childhood ataxia with CNS hypomyelination. *Neurology* 2003;61:648-54. http://dx.doi.org/10.1212/WNL.61.5.648 PMid:12963756
17. Van der Knaap MS, Wevers RA, Kure S, Gabreels FJ,

Verhoeven NM, Van Raaij-Selten B, et al. Increased cerebrospinal fluid glycine: A biochemical marker for a leukoencephalopathy with vanishing white matter. *J Child Neurol* 1999;14:728-31.
http://dx.doi.org/10.1177/088307389901401108
PMid:10593550

18. Vanderver A, Schiffmann R, Timmons M, Kellersberger KA, Fabris D, Hoffman EP, et al. Decreased asialotransferrin in cerebrospinal fluid of patients with childhood ataxia and central nervous system hypomyelination or vanishing white matter disease. *Clin Chem* 2005;51:2031-42.
http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2005.055053
PMid:16155092
19. Van der Knaap MS, Leegwater PAJ, Van Berkel CGM, Brenner C, Storey E, Di Rocco M, et al. Arg 113 His mutation in eIF2Be as cause of leukoencephalopathy in adults. *Neurology* 2004;62:1598-1600.
http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000123118.86746.FC
PMid:15136689
20. Gelal F, Apaydın M, Çallı C, Erdem G, Varer M, Uluç E. Van der Knaap Lökoensefalopatisi: BT, MRG, MR Spektroskopi ve Difüzyon MRG Bulguları. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 2001;7:446-51

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2012; 2(3):177-181
doi:10.5222/buchd.2012.177

Olgu Sunumu

Ailesel hipokalemik periyodik paralizi: Olgu sunumu

Familial hypokalemic periodic paralysis: A case report

Zehra Serap ARICI, Seda ŞİRİN KÖSE, Figen ÖZGÖNÜL, Önder YAVAŞCAN, Nejat AKSU

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

ÖZET

Ailesel hipokalemik periyodik paralizi, ağrısız kas güçsüzlüğü ataklarıyla karakterize ender görülen nöromuskuler genetik bir hastalıktır. Kas hücresinde bulunan iyon kanallarındaki bozukluk nedeniyle oluşur. Potasyumun kas hücrelerine geçmesi sonucunda serum potasyum düzeyinin 3,5 mEq/L'nin altına düşmesi kas güçsüzlüğü ataklarının nedeni olarak bildirilmektedir. Atak dışı dönemde serum potasyum düzeyinin normal olması tipiktir. Genetik geçiş otozomal dominant olduğu için ailede benzer yakınmalara sahip bireylerin varlığı tanıda büyük önem taşımaktadır. Bu makalede acil servisimize tüm ekstremitelerde kuvvet kaybı ile başvuran ve ailesinde iki kuşaktır ailesel hipokalemik periyodik paralizi görülen 4 yaşında bir kız hasta ender görülen bu hastalığa dikkat çekmek amacıyla sunulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Hipokalemi, ailesel paralizi, periyodik paralizi, çocuk

ABSTRACT

Familial hypokalemic periodic paralysis is a rare neuromuscular-genetic disease characterized by attacks of painless muscle weakness. It is caused by the defect of muscle cell ion channels. It has been reported that the decrease in serum potassium levels to below 3.5 mEq/L due to uptake of potassium by muscle cells leads the onset of episodes of muscle weakness. Potassium levels are normal on episode-free period. Due to autosomal dominant inheritance, the presence of relatives who have similar symptoms is crucial for the diagnostic workup. In this report, in order to get attention to this rare disease, we present a 4 year-old girl who admitted to our emergency department with loss of power in all four limbs and whose family history showed familial hypokalemic periodic paralysis for two generations.

Key words: Hypokalemia, familial paralysis, periodic paralysis, child

Alındığı tarih: 13.06.2012
Kabul tarihi: 10.07.2012

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Zehra Serap Arıcı, Gaziler Cad. No: 468 Çocuk Hastanesi 1. Kat Uzman Odası, Yenişehir-İzmir
e-mail: zehraserap@gmail.com

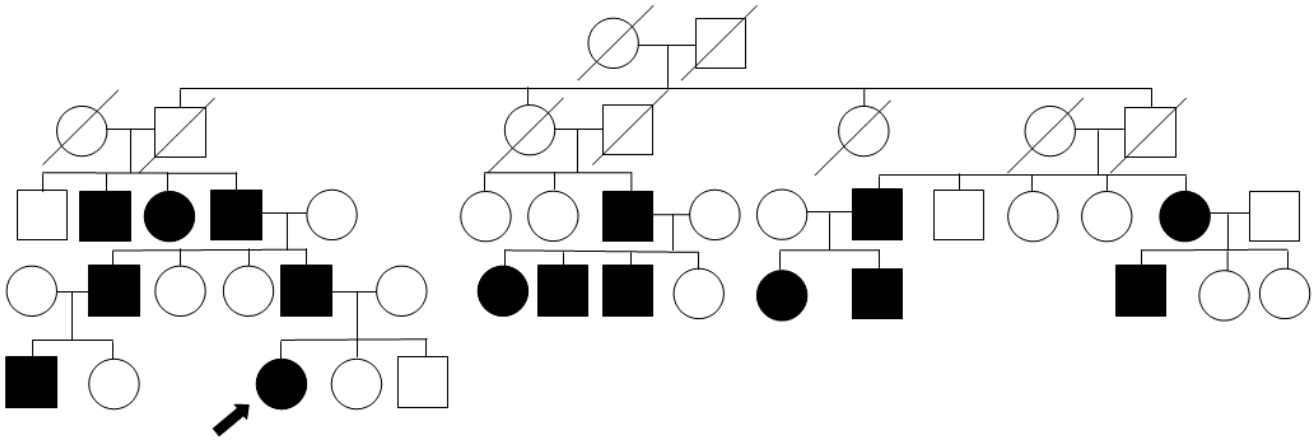
GİRİŞ

İlk kez 1887'de Cousot tarafından tanımlanan, 1937'de Aitken tarafından ataklara hipopotaseminin eşlik ettiği ve bu atakların potasyum verilmesiyle tedavi edildiği belirlenen ailesel hipokalemik periyodik paralizi (AHPP), hipokalemik periyodik paralizilerin en sık görülen formudur [1]. Ailesel hipokalemik periyodik paralizi olgularının % 20'si sporadik olup, prevelansının 1/100.000 olduğu belirtilmektedir [2,3]. Atak sırasında kaslarda güçsüzlük ile seyreden, otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır [4]. Atak anında potasyumun kandan kas hücrelerine geçmesine bağlı olarak serum potasyum düzeyi düşük saptanmaktadır. Ataklar arasında ise potasyum düzeyi ve hastanın nörolojik muayenesi tamamen normaldir.

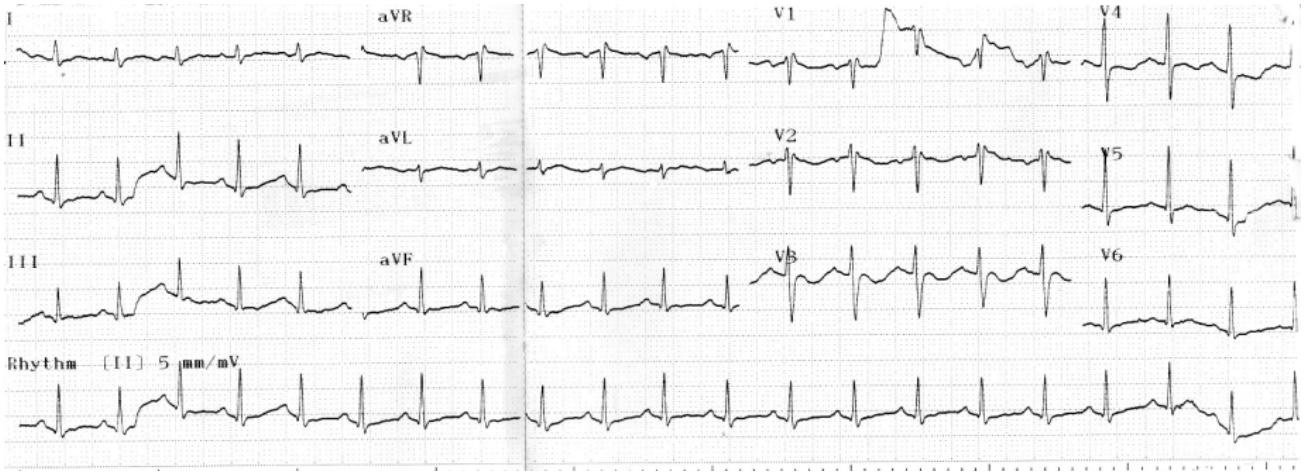
Bu makalede, hastanemiz çocuk acil servisine tüm ekstremitelerde kas güçsüzlüğü yakınmasıyla gelen ve soygeçmişinde AHPP tanılı akraba öyküsü (babası, dedesi, babasının halası, amcası ve kuzeninde) olan 4 yaşında kız hasta, ender görülen bu olguların yönetimine katkıda bulunmak amacıyla sunulmuştur.

OLGU

Dört yaşında kız hasta, acil servisimize başvuru



Şekil 1. Olgunun aile ağacı.



Resim 1. Başvuru sırasında çekilen EKG (Qtc>0.45sn, T dalgalarında düzleşme).

sabahı fark edilen kollarda başlayıp bacaklara yayılan güçsüzlük yakınmasıyla başvurdu. Öyküsünden bir gün önce yüksek miktarda karbonhidrat (şekerleme, çikolata, kek) içeren gıda alımı olduğu öğrenildi. Özgeçmişinde özellik belirtilmeyen hastanın soygeçmişinde babası, dedesi, babasının halası, amcası ve kuzenin AHPP tanısı olduğu belirtildi (Şekil 1).

Fizik bakıda, vücut ağırlığı 23.5 kg (75-90p), boy 109 cm (50-75p), kan basıncı 103/68 mmHg (50-90 p/90-95 p), vücut sıcaklığı 36.9°C, kalp tepe atımı 84/dk., solunum sayısı 18/dk. olarak saptandı. Genel görünümü iyi, bilinci açık, koopere ve hidrasyonu normal olarak değerlendirildi. Nörolojik bakıda tetraparezisi mevcut olan olgunun derin tendon refleksleri (DTR) hipoaktif ve dört extremite kas gücü ise 3/5 olarak saptandı. Hastanın diğer sistem bakıları normal olarak değerlendirildi.

Laboratuvar tetkiklerinde beyaz kan hücre sayısı 12.400/mm^3, hemoglobin 12,3 mg/dl, hematokrit %35,1, trombosit 207.000/mm^3, potasyum 2,3 mEq/L (3,5-5,5), kreatin fosfokinaz (CK) 1057 U/L (0-171), aspartat transferaz 54 U/L (0-35), CK-MB 17,1 ng/ml (0-5), troponin 0,02 ng/ml (0-0,06), eritrosit sedimentasyon hızı 9 mm/saat (0-20), CRP 3,2 mg/ml (0-5) olarak saptandı. Kan gazı (pH 7,40, pCO_2 38, HCO_3 23.5, BE -1,3) ve diğer biyokimyasal parametreleri normal olarak değerlendirildi. Elektrokardiyogramda normal sinüs ritmi saptanmış olup T dalgalarında düzleşme ve QT intervalinde uzama (QTc>0,44 s) görüldü (Resim 1).

Tiroid fonksiyon testleri (TSH: 2.88 μIU/ml, sT4: 1.28 ng/dl, sT3: 6.89 pg/ml), insülin (9.86 μIU/ml) ve kortizol (9.69 μg/dl) değerleri ile idrar potayum atılımı (FEK+: 0.8) normal olarak değerlendirildi. Akciğer grafisi, batın ultrasonografisi, beyin manyetik rezonans görüntüleme ve atak sonrası elektromiyografide (EMG) patoloji saptanmadı.

Aile tarafından hastalığın bilinmesi, diğer aile fertlerinde benzer olguların belirtilmesi, ailenin hızlı düzelme talebi olduğu için oral potasyum tedavisi yerine damar içi potasyum tedavisi (30 mEq/L) başlandı. Tedavinin ikinci saatinde DTR normoaktif saptanıp kas gücünün de tamamen normale döndüğü görüldü. Tedavinin dördüncü saatinde bakılan serum potasyum değeri 3.5 mEq/L, CK değeri ise 657 U/L olarak saptandı.

Olgu fizik bakı, laboratuvar bulguları ve soygeçmiş öyküsü, ile AHPP olarak değerlendirildi.

TARTIŞMA

Periyodik paraliziler kaslarda iyon kanallarının bozuklukları ile ilişkili ender görülen nöromusküler hastalıklardır. Hipokalemik ve hiperkalemik periyodik paraliziler olarak sınıflandırılmaktadır. Hipokalemik periyodik paralizi olgularının çoğunun otozomal dominant kalıtım gösterdiği bildirilmektedir. Ancak, kadın hastalarda klinik penetransın tam olmadığı, dolayısıyla hastalığın erkeklerde daha sık görüldüğü belirtilmektedir [5]. Hastaların 1/3'inde yeni mutasyonların rol oynadığı saptanmıştır [6]. Hipokalemik periyodik paralizide en sık edinsel nedenin hipertiroidi olduğu bildirilmektedir [4].

İskelet kasında dihidropiridin duyarlı kalsiyum kanalının alfa-1 subunitini kodlayan gendeki mutasyon AHPP'li hastaların %70'inden sorumlu tutulmaktadır [7]. İskelet kası sodyum kanalını kodlayan gende (SCN4A) oluşan mutasyonun da hastalığa neden olduğu, klinik penetransın tam olması nedeniyle kadın ve erkek hastaların etkilenme oranlarının eşit olduğu ve klinik bulguların daha erken yaşta ortaya çıktığı bildirilmektedir [7]. Bu iki mutasyonun da saptanmadığı AHPP'li aileler bildirilmiştir [6]. Kalsiyum kanal bozukluğunun, hücre içine potasyum hareketine ve kas zayıflığına nasıl neden olduğu tam olarak bilinmemektedir. Sodyum kanal defekti olan hastalarda ise periyodik paralizinin mekanizması daha iyi anlaşılmıştır. Mutasyona uğramış sodyum kanalları anormal geçirgen porlara neden olmakta ve aşırı depolarizasyon sonucunda kas zayıflığı atağının gelişmesine yol açmaktadır [7]. Hastamızın kız olması ve atakların erken yaşta başlaması nedeniyle etiyolojide sodyum kanal defekti düşünülmüş olup, ailenin kabul etmemesi nedeniyle olgumuzda mutasyon analizi yaptırılamamıştır.

Ataklar ani gelişen yaygın kas güçsüzlüğü şeklinde olup, bilinç kaybı görülmemektedir. Atakların genellikle birinci ve ikinci dekatta başladığı bildirilmektedir. Atakların süresi ve sıklığı çok değişkendir. Tipik atak genellikle birkaç saat içinde sonlanmakla birlikte dakikalar içinde sonlanan ya da günlerce süren ataklar da görülebilmektedir. Atakların aşırı egzersiz, açlık, stres ve hastamızda olduğu gibi aşırı karbonhidratlı beslenme sonrası gelişebildiği bildirilmektedir. Bu durum, epinefrin ve insülinin potasyumun hücre içine girmesine neden olarak serum potasyum düzeyini düşürücü etkisine bağlanmaktadır [2]. Atak döneminde proksimal kasların distal kaslara göre, bacakların ise kollara göre daha çok etkilendiği belirtilmektedir. Ayrıca hiporefleksi ya da arefleksi tipiktir. Atak dışı dönemde nörolojik muayenenin tamamen normal olması hastalığın önemli bir özelliğidir.

Bir çalışmada atak süresince ortalama serum potasyum düzeyi 2.4 mEq/L olarak bildirilmiştir [6]. Hastamızda da serum potasyum düzeyi 2.3 mEq/L olarak ölçülmüştür. Bu hastalarda daha düşük değerler görülebilse de serum potasyum düzeyinin 2 mEq/L'nin altında olduğu durumlarda hipokaleminin ikincil nedenlerinin düşünülmesi gerektiği bildirilmektedir. Ataklar arası dönemde AHPP'de serum potasyum düzeyi normalken, ikincil hipokalemik paralizilerde atak dışı dönemde de serum potasyum düşüklüğü bu iki durumu ayırmada önemlidir.

Hipokalemi bulguları açısından kesinlikle EKG çekilmelidir. Hipokalemiye bağlı ST segment depresyonu, T ve U dalgasının amplitüdünde artış görülebilmektedir [3].

Hipokalemik periyodik paralizinin, tirotoksikoza bağlı paralitik atak ve Andersen sendromundan ayrılması önemlidir. Çünkü bu iki hastalıkta da paraliziye hipokalemi eşlik eder, ancak tedavi ve atak önleme stratejileri AHPP'den çok farklıdır. Hastamızda Andersen sendromunun klasik triadı olan periyodik paralizi, ventriküler disritmi, dismorfik özellikler (kısa boy, hipertelorizm, klindodaktili, mikrognati) bulunmaması ve tiroid fonksiyon testlerinin de normal saptanması nedeniyle bu hastalıklar dışlanmıştır [3,6].

Aralıklı kas güçsüzlüğüne neden olan diğer hastalıklarla da ayırıcı tanı önemlidir. Hastamızda gün içinde artan kas güçsüzlüğü olmaması yanında bulber, ektraokuler ve solunum kaslarının tutulmaması nedeniyle Miyastenia gravis düşünülmemiştir. Böbrek ve gastrointestinal sistem hastalıkları da hipokalemiye neden olup, paraliziye yol açabilmektedir [8]. Altta yatan sistemik hastalığa bağlı klinik ve laboratuvar kanıtların olmaması ve atak dışı dönemde hipokaleminin devam etmemesi ile hipokalemiye neden olabilecek sistemik hastalıklar da dışlanmıştır.

Hipopotasemi saptanmış bir paralizi hastasında atak sırasında taşikardi ve hipofosfatemi varsa öncelikle hipertiroidiyi ekarte etmek için T3, T4 ve TSH bakılmalıdır. Hipopotasemi bulgularını görmek hem de Anderson Sendromunda görülen QT ve QU uzamasını dışlamak amacıyla EKG çekilmesi önerilmektedir. Akut atak sırasında arteriyel kan gazları, üre, kreatinin ve diğer elektrolitler (fosfor, kalsiyum, magnezyum) bakılmalıdır. Diyabetik ketoasidoz, renal tübüler asidoz gibi ikincil hipokalemili hastaların hepsinde ya alkaloz ya da asidoz saptanması, AHPP hastaları ile ayırıcı tanıda önemli bir özellik oluşturmaktadır [9]. Hipokaleminin, kas arteriyollerinde vazokonstrüksiyona yol açarak sarkolemmada iskemik değişikliklerin meydana gelmesine, dolayısıyla rabdomiyoliz ve olgumuzda da olduğu gibi geçici CK artışına neden olabileceği unutulmamalıdır [2].

Hastanın atak dışı dönemde görüldüğü durumlarda genetik testler tanı koymada yardımcı olabilir. Ancak, mutasyon gösterilemeyen olgularda tanıdan şüphe ediliyorsa glukoz yükleme, insülin, ACTH ile provakasyon testleri ve EMG tanıya yardımcı olabilir. Hastamızda genetik test yapılamamasına rağmen tanıdan şüphemiz olmadığı için provakasyon testleri uygulanmamıştır. Atak sırasında EMG'de bileşik kas aksiyon potensiyel amplitüdünde azalma görülebilir. Atak dışı dönemde ise egzersiz uyarı testi yapılarak EMG bulguları elde edilebilir [10]. Hastamızda atak sonlandıktan sonra, ayırıcı tanı amacıyla çekilen EMG normal bulunmuştur.

Akut atak tedavisinde ağızdan 30-120 mEq potasyum kloridin atak sonlanana kadar yineleyen dozlarda verilmesi önerilmektedir. Dakikalar ve saatler içinde bu tedaviyle atak sonlanmaktadır. Hastamızın oral potasyum almakta zorluk çekmesi ve ailenin hızlı düzelme talebinin olması nedeniyle acil serviste damar içi potasyum tedavisi verilmiştir. Tedaviden sonra potasyum hareketinin de katkısıyla hiperkalemi riski açısından serum potasyum düzeyinin takibi gereklidir [3]. Yüksek karbonhidratlı diyetten ve ağır egzersizden kaçınmak ataktan korunmada etkindir. Yaşam şekli değişiklikleri ile ataklar engellenemiyorsa ataktan koruma tedavileri başlanmalıdır. Kullanılan ilaçlar semptomatik potasyum replasmanı, potasyum tutucu diüretikler ve karbonik anhidraz inhibitörleridir [3].

Sonuç olarak, hipokalemik periyodik paralizi acil nöromusküler hastalıklardan birisidir. Özellikle çocukluk çağında, akut olarak ortaya çıkan kol ve bacaklarda güçsüzlük yakınması ile başvuran olgularda aile öyküsü sorgulanmalı ve ikincil nedenler dışlandığında AHPP tanısı akılda tutulmalıdır. Olgumuz bu ender hastalığa dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Koc F, Bozdemir H, Över F, Sarıca Y. Tirotoksik hipokalemik periyodik paralizi; yedi olgunun analizi ve literatürün gözden geçirilmesi. *Gülhane Tıp Dergisi* 2004;46:59-65.

2. Fontaine B, Lapie P, Plassart E, Tabti N, Nicole S, Reboul J et al. Periodic paralysis and voltage-gated ion channels. *Kidney Int* 1996;49:9-18.
http://dx.doi.org/10.1038/ki.1996.2
PMid:8770943
3. Stedwell R, Allen KM, Binder LS. Hypokalemic paralysis: A review of the etiologies, pathophysiology, presentation, and therapy. *Am J Emerg Med* 1992;10:143-8.
http://dx.doi.org/10.1016/0735-6757(92)90048-3
4. Lin SH. Thyrotoxic periodic paralysis. *Mayo Clin Proc* 2005; 80:99-105.
PMid:15667036
5. Elbaz A, Vale-Santos J, Jurkat-Rott K, Lapie P, Ophoff RA et al. Hypokalemic periodic paralysis and the dihydropyridine receptor (CACNL1A3): genotype/phenotype correlations for two predominant mutations and evidence for the absence of a founder effect in 16 caucasian families. *Am J Hum Genet* 1995;56:374-80.
PMid:7847370 PMCid:1801148
6. Venance SL, Cannon SC, Fialho D, Fontaine B, Hanna MG, Ptacek LJ et al. The primary periodic paralyses: diagnosis, pathogenesis and treatment. *Brain* 2006;129:8-17.
http://dx.doi.org/10.1093/brain/awh639
PMid:16195244
7. Matthews E, Labrum R, Sweeney MG, Sud R, Haworth A, Chinnery PF et al. Voltage sensor charge loss accounts for most cases of hypokalemic periodic paralysis. *Neurology* 2009;72:1544-7.
http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000342387.65477.46
PMid:19118277 PMCid:2848101
8. Lin SH, Lin YF, Chen DT, Chu P, Hsu CW, Halperin ML. Laboratory tests to determine the cause of hypokalemia and paralysis. *Arch Intern Med* 2004;164:1561-5.
http://dx.doi.org/10.1001/archinte.164.14.1561
PMid:15277290
9. Chang YC, Huang CC, Chiou YY, Yu CY. Renal tubular acidosis complicated with hypokalemic periodic paralysis. *Pediatr Neurol* 1995;13:52-4.
http://dx.doi.org/10.1016/0887-8994(95)00080-Y
10. Lin SH, Lin YF, Halperin ML. Hypokalaemia and paralysis. *QJM* 2001;94:133-9
http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/94.3.133
PMid:11259688

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2012; 2(3):182-186
doi:10.5222/buchd.2012.182

Olgu Sunumu

Kocher-Debre-Semelaigne sendromu: Bir olgu sunumu

Kocher-Debre-Semelaigne syndrome: A case report

Sultan AYDIN[1], Aycan ÜNALP[2], Gülden DİNİZ[3], Ceyhun DİZDARER[4], Nurettin ÜNAL[5]

[1]Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Bölümü, İzmir
[2]Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Bölümü, İzmir
[3]Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, İzmir
[4]Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrin Bölümü, İzmir
[5]Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyolojisi Bölümü, İzmir

ÖZET

Konjenital veya kazanılmış hipotiroidi ile birlikte olan miyopati ve kas psödohipertrofisi Kocher-Debre-Semelaigne sendromu olarak adlandırılmaktadır. Kocher-Debre-Semelaigne sendromu ender olarak görülmektedir. Simetrik proksimal kas güçsüzlüğünün eşlik ettiği polimiyozit, psödohipertrofi, kas rijitesi, kas kasılması, egzersiz intoleransı, miksödem, kısa boy, kretinizm gibi farklı nöromuskuler bulgularla karşımıza çıkmaktadır. Hipotiroidi tanısı geç konan ve tedavisini düzenli kullanmayan, izlemde merdiven çıkmada, yürümede güçlük yakınmaları olan 5 yaşındaki kız olgunun alt ekstremitelerde bilateral gastroknemius ve kuadriseps kaslarında hipertrofi olması, CK yüksekliği ve derin tendon reflekslerinin hipoaktif olması şeklinde myopati bulgularının olması nedeniyle Kocher-Debre-Semelaigne sendromu düşünülmüştür. Hipotiroidiye bağlı kas psödohipertrofisinin olduğu olgularda bu sendromun gözden kaçırılmaması gerektiği vurgulanmak istendi.

Anahtar kelimeler: Çocuk, myopati, hipotiroidi, psödohipertrofi

ABSTRACT

Myopathy and pseudohypertrophy of muscles accompanied by acquired or congenital hypothyroidism is called Kocher-Debre-Semelaigne syndrome. Kocher-Debre-Semelaigne syndrome is a rare disorder which is often presented by symmetrical proximal muscle weakness, accompanied by polymyositis, pseudohypertrophy in muscles, muscle rigidity, involuntary muscle contractions, exercise intolerance, myxedema, failure to thrive and neuromuscular findings like cretinism. In this case report, we present a 5-year-old girl with delayed diagnosis of hypothyroidism and poor compliance to treatment. We suspected Kocher-Debre-Semelaigne syndrome when she developed difficulty in climbing stairs and walking. She had bilateral pseudohypertrophy of gastrocnemius and quadriceps muscles of the lower extremities, elevation in serum creatine kinase levels and physical examination findings relevant with myopathy as hypoactive deep tendon reflexes. It was emphasized that this syndrome should not to be overlooked in cases with pseudohypertrophy due to hypothyroidism.

Key words: Child, myopathy, hypothyroidism, pseudohypertrophy

Alındığı tarih: 01.07.2012
Kabul tarihi: 28.08.2012

Yazışma adresi: Ass. Dr. Sultan Aydın, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 35320-İzmir
e-mail: sultanaydin@hotmail.com

GİRİŞ

Konjenital veya kazanılmış hipotiroidizm proksimal kaslarda güçsüzlük ve hipotoni oluşturmaktadır [(1)]. Kas-iskelet sistem bulguları hipotiroidili olguların ilk başvuru yakınmalarından olabilir. Hipotiriodiye bağlı miyopati, proksimal kas güçsüzlüğü, hipotoni, halsizlik, hareketlerde yavaşlama, derin tendon reflekslerinde azalma, hafif egzersizle başlayan kas ağrıları, miksödem ve kas krampları ile karakterize-

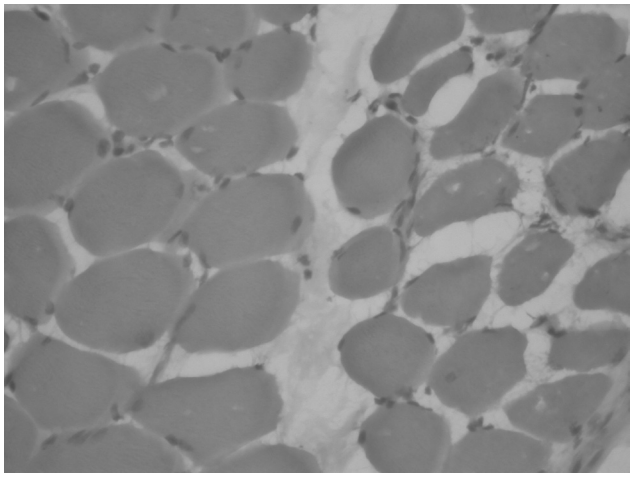
dir [1-3]. En karakteristik durum kas erimesi ise de ender olarak generalize kas psödohipertrofi ile karşılaşılmaktadır. Bu tablo Kocher-Debre-Semelaigne (KDS) sendromu olarak adlandırılmaktadır. Kas psödohipertrofisi çocukta "herkül" görünümü olarak karşımıza çıkmaktadır [4]. Kas hipertrofisinin patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, hipotiroidizmin şiddeti, süresi ve hipotiroidi tedavisinin düzensiz kullanılması ile ilişkilendirilmektedir [5,6]. Hipotrioidi miyopatisinde serum kreatin fosfokinaz (CK) düzeyi yüksektir ve tiroid replasman tedavisi sonrasında normale dönmektedir. Kas biyopsisi materyalinde kas lifi nekrozu ve miyopatik değişiklikler görülmektedir [7]. Yürümeye geç başlayan, konuşması olmayan nöromotor gelişim geriliği nedeniyle bakılan tiroid fonksiyon testlerinde hipotiroidi tanısı geç konulan, izlemde yürümede ve merdiven çıkarken zorlanması olan 5 yaşındaki kız olgunun yapılan fizik muayenesinde herkül görünümü ve alt ekstremitelerinde psödohipertrofisi olması, CK değerlerinin yüksek olması nedenleriyle KDS sendromu tanısı konulmuştur. Bu olgudan yola çıkarak ender olarak görülmekle birlikte hipotiroidi, myopati, kas hipertrofisi ve serum CK düzeyi yüksekliği olan olgularda KDS sendromunun düşünülmesi gerektiğini vurgulamak istedik.

OLGU

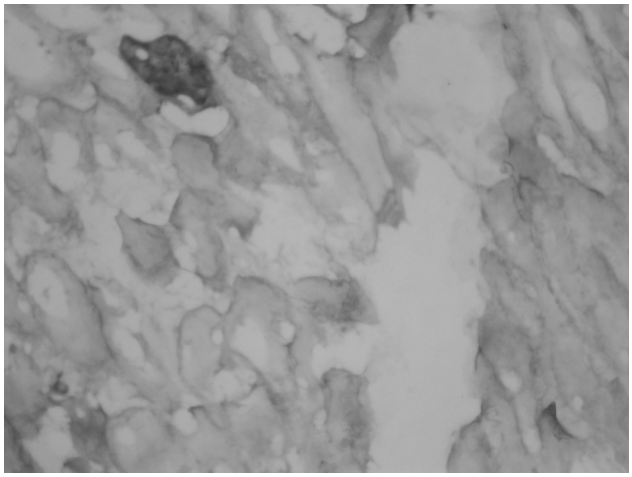
Beş yaşında kız hasta, polikliniğimize yürümede isteksizlik, merdiven çıkmada zorluk yakınmaları ile başvurdu. Poliklinikte bakılan kas enzimlerinin yüksek olması nedeniyle myopatisini araştırmak için servise yatırılarak tetkikleri incelendi. Olgunun daha önce yürümesinin geç olması ve konuşmasının başlamaması nedenleriyle götürüldüğü başka bir hastanede bakılan tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk olması nedeniyle hipotiroidi tanısının konulduğu, L-tiroksin tedavisinin başlandığı öğrenildi. Özgeçmişinden 36 haftalıkken normal spontan vajinal yolla 2.600 g doğduğu, hipoksik doğum öyküsü olmadığı, yenidoğan sarılığı nedeniyle 1 hafta hastanede yatarak fototerapi tedavisi aldığı, anne-baba arasında akraba evliliği olmadığı, ailede tiroid hastalığı ve diğer kronik bir hastalık öyküsü olmadığı öğrenildi. Gelişim basamaklarının yaşıtlarının gerisinde olduğu, 11. ayda destekli oturmaya, iki yaşında yürümeye başladığı, hâlâ konuşmasının olmadığı

Resim 1. Olgunun genel görünümü ve belirgin kuadriseps hipertrofisi.

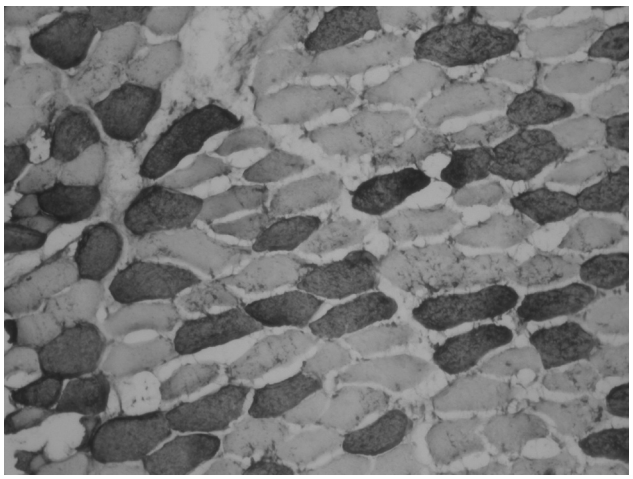
Resim 2. Gastroknemius kaslarında belirgin hipertrofi.



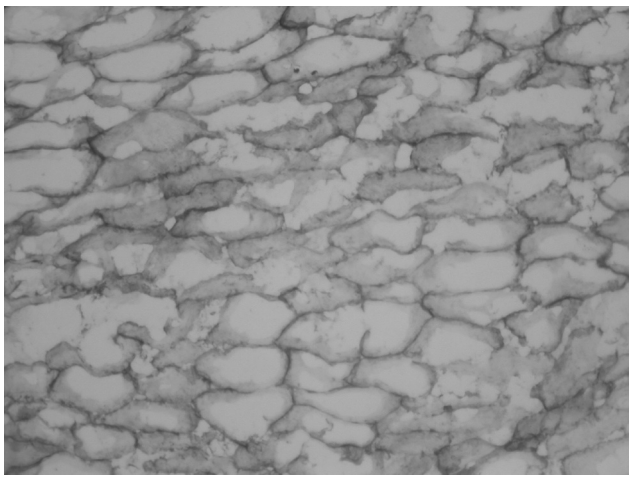
Resim 3. Hafif myofiber boyut ve şekil farkı (HEx400).



Resim 4. Neonatal myozinle az sayıda immatür fiber varlığı (DABx200).



Resim 5. Fast myozin ile tip 2 myofiber oranında azalma (DABx100).



Resim 6. Sarkolemmal distrofin varlığı (DABx100).

öğrenildi. Yapılan fizik muayenede vücut ağırlığı 19,5 kg (50-75 P), boy 114 cm (50-75 P), TA 100/70 mmHg, nabız 112/dk., solunum sayısı 21/dk. idi. Olguda ilk olarak alt ekstremitelerde bilateral gastroknemius ve kuadriseps kaslarında hipertrofinin olduğu dikkati çekti (Resim 1-2). Özellikle dorsal omuz ve sırt kaslarının kız çocuklarında alışılmadık şekilde hipertrofik ve herkül görünümünde idi. Yürümede güçlük, isteksizlik tarifleyen olgunun alt ekstremite kas gücü 3/5 olarak saptandı. Derin tendon reflekslerinde azalma gözlendi. Nöromotor gelişme geriliği olduğu saptandı. Büyüme geriliği saptanmadı. Yapılan laboratuvar incelemelerinde uygun dozda L-tiroksin kullanırken bakılan tiroid hormonları TSH:5,53 (0,50-6,50) mU/ml, serbest T4:1,49 (N:0,85-1,75) ng/l serbest T3:4,56 (N:2,41-550) pg/ml saptandı. Biyokimyasal analizlerinde CPK: 6013 IU/L (N:22-200), CK-MB: 158 IU/L (N:0-24) olarak kas enzimleri özellikle serum CK belirgin artmış bulundu. LDH: 518 IU/L (N:100-250) AST:116 IU/L (N:15-50) ALT:120 IU/L (N:10-60) gibi diğer kas enzimlerinin de hafif artmış olduğu gözlendi. Tam kan sayımında Hb: 12,4 g/dl (N:11-16), lökosit sayısı: 9670/mm^3 (N:4500-10500), Hct: %37,1 (N:35-48), trombosit: 390.000/mm^3 saptandı. Çekilen EMG'de üstte ve altta incelenen kas ve sinirlerde

miyojen EMG bulguları saptandı. Olguya kas biyopsisi yapıldı. Kas biyopsinde; trikromda interstisyel dokuda hafif artış, fast myozinle tip 2 myofiber oranı hafif azalmış, neonatal myozinle postnatal 6. haftada kaybolan patolojik immatür fiberler eser sayıda saptanmıştır. PAS, d-PAS, Oil red O ve Kristal viyole ile materyal birikimi ve amiloidoz saptanmamıştır. Modifiye trikrom, NADH-TR, SDH VE COX ile myofibriler ve mitokondial patoloji saptanmamıştır. IHK'sal olarak sarkolemmal distrofin, spektrin, merozin ve sarkoglikanlar (alfa, beta, delta, gama) pozitiftir (Resim 3-6). Kas biyopsisinde sonuç olarak nonspesifik myopati bulguları ve hafif tip 2 myofiber atrofisi saptandı. Kas biopsisi yorumunda hipotiroidi durumlarında CPK artışı bildirilmektedir, hipotiroidiye bağlı kas hastalığı olarak değerlendirildi. Olgunun poliklinik kontrollerinde düzenli L-tiroksin tedavisi kullandıktan sonra CPK VE CK-MB değerlerinde anlamlı düşme saptandı.

TARTIŞMA

Kazanılmış miyopatilerin %5'i tiroid hormon eksikliğine bağlı olarak gelişmektedir [8]. Uzun süreli tedavisiz kalan hipotiroidili olgularda değişik derecelerde miyopati geliştiği bilinmektedir. KDS sendromu uzun süre tedavi edilmeyen hipotirodizme bağlı kasların hipertrofisi ile seyreden ender görülen bir hastalıktır [4]. Tiroid hormon eksikliğine bağlı miyopatilerin görülme yaşı sıklıkla 18 ay-10 yaş arasında olmakla beraber, daha erken yaşlarda hatta neonatal dönemde de görülen olgular bildirilmiştir [4]. Hipotiroidiye bağlı miyopatilerin çok seyrek olmadığının bilinmesi, tanısı geç kalmış, tedavisiz kalmış olgularda kas tutulumunun gözden kaçırılmaması gerektiğini hatırlatmaktadır. Psödohipertrofi patogenezi hâlâ tam anlamıyla anlaşılmamıştır. Tiroid hormonlarının oksidatif metabolizma üzerinde etkili olduğu, buna kanıt olarak iskelet kasında mitokondriyal membran üzerinde T3 reseptörlerinin bulunduğu gösterilmiştir [9]. Kaslarda enerji üretimi için gerekli olan enzimlerin aktivitelerinin azalması ve anormal miktarda glikojen birikiminin miyopatinin patofizyolojisinde temel rol oynadığı düşünülmektedir. Hipotiroidizmde görülen lipoprotein lipaz aktivitesinde ve ilişkili olarak trigliserit dönüşümündeki değişiklik, kas hücre zarı Na, K, Ca taşınmasındaki değişiklik myopati gelişimine katkıda bulunan diğer faktörlerdir [10,11]. Kaslarda görülen psödohipertrofinin kaslarda biriken mukopolisakkaritlere, artan bağ dokusu kitlesine ve ödeme bağlı olduğu düşünülmektedir [12]. Psödohipertrofinin ekstremite, gövde, el ve ayak kaslarını tutmakla birlikte çoğunlukla kol ve bacak kaslarını tuttuğu bildirilmiştir. Psödohipertrofinin en çok gözlendiği kas gastroknemiustur [13]. Olgumuzda her iki alt ekstremitede, bilateral gastroknemius ve kuadriseps kaslarında hipertrofi olduğu dikkat çekmekteydi. Özellikle dorsal omuz ve sırt kaslarının görünümü kız çocuklar için alışılmadık şekilde genişlemiş ve benzer tablolar için tanımlamış olan, "herkül" görünümündeydi. Alt ekstremitelarde saptanan psödohipertrofinin yanı sıra kas güçsüzlüğünün (3/5) olması ve derin tendon reflekslerinin azalması hipotiroidiye bağlı myopatinin fizik muayene bulguları olarak değerlendirildi. Olgumuzda tespit ettiğimiz kas enzimlerinin (CPK, LDH ve AST) yüksek olması hipotiroidili olgular için eskiden beri bilinmektedir. Tedavi verilmesiyle miyopatinin gerilemesi kas enzimlerinin de normale dönmesiyle birliktedir [14,15]. Bazı olgularda çok yüksek CPK düzeylerine rastlanıldığı bildirilmiştir [16,17]. Hastamızın mental ve motor geriliğinin olması hipotiroidi tanısının geç (iki yaşında konulması) ve tedavinin düzensiz kullanılmasına bağlandı. Uzun süren hipotiroidinin daha ağır bulgulara neden olduğu düşünüldü [1]. KDS sendromu hipotiroidiye bağlı miyopatiler içinde seyrek görülen bir tablodur, uzun süre tedavisiz kalmış hipotiroidili olgularda gözden kaçırılmamalıdır [18]. Tanı klinik bulguların ve myopatik değişikliklerin varlığı ile konulur. CPK, LDH ve AST enzim düzeyleri yükselmesine rağmen, kas biopsisinde karakteristik bir histopatolojik değişikliğin olmaması tanıyı koydurmaktadır [17]. Tiroid hormon replasman tedavisiyle klinik semptomlar ve psödohipertrofi geri dönü-

şümlüdür [18]. Bu olgularda ailenin sosyokültürel yönden yetersiz olması ve sağlık hizmetlerine ulaşamama gibi durumlar hipotiroidizm tanısında gecikmelere neden olmaktadır. Guimarães ve ark. disseminе intravasküler koagülasyon ve hemofagositik sendrom kliniğiyle hızlı progresyon gösteren ve otopside KDS sendromu tanısı konulan 18 yaşında bir olgu bildirmiştir [19]. Uzun ve ark. 11 ve 7 yaşlarında KDS sendromlu iki erkek kardeş olguyu sunarak hipotroidinin kas dokusu üzerindeki etkilerini vurgulamıştır [20].

Sonuç olarak, mental ve motor gelişim geriliği ile birlikte myopati ve hipotirodinin klinik ve laboratuvar bulgularının olduğu olgularda tedavi edilebilir bir sekonder myopati nedeni olan KDS sendromu düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Klein I, Levey G. Unusual manifestations of hypothyroidism. *Arch Intern Med* 1984;144:123-8. http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1984.00350130143025 PMid:6229226
2. Golding DN. Hypothyroidism presenting with musculoskeletal symptoms. *Ann Rheum Dis* 1970;29:10-4. http://dx.doi.org/10.1136/ard.29.1.10 PMid:5309049 PMCid:1031216
3. Neeck G, Riedel W, Schmidt KL. Neuropathy, myopathy and destructive arthropathy in primary hypothyroidism. *J Rheumatol* 1990;17:1697-700. PMid:2084250
4. Tullu MS, Udgirkar VS, Muranjan MN, Sathe SA, Kamat JR. Kocher-Debre-Semelaigne syndrome: hypothyroidism with muscle pseudohypertrophy. *Indian J Pediatr* 2003;70:671-3. http://dx.doi.org/10.1007/BF02724260
5. Lochmuller H, Reimers CD, Fischer P. Exercise induced myalgia in hypothyroidism. *Clin Invest* 1993;71:999-1001. http://dx.doi.org/10.1007/BF00180031
6. Kung AWC, Ma JTC, Yu YL. Myopathy in acute hypothyroidism. *Post Med J* 1987;63:661-3. http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.63.742.661 PMid:3422868 PMCid:2428412
7. Driscoll C, Schenken JR. Hypothyroid myopathy: an unusual elevation of creatine kinase. *J Iowa Med Soc* 1979;69:240-5. PMid:448208
8. Virmani A, Gambhir A, Iyer PU. Kocher Debre Semelaigne syndrome mimicking primary muscle disease. *Indian Pediatr* 1990;27:88-9. PMid:2361750
9. Siciliano G, Monzani F, Manca ML, Tessa A, Caraccio N,Tozzi G, Piemonte F, Mancuso M, Santorelli FM, Ferrannini E, Murri L. Human mitochondrial transcription factor A reduction and mitochondrial dysfunction in Hashimoto's hypothyroid myopathy. *Mol Med* 2002;8:326-33. PMid:12428064 PMCid:2039994
10. Monzani F, Caraccio N, Siciliano G, Manca L, Murri L, Ferrannini E. Clinical and biochemical features of muscle dysfunction in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3315-8. http://dx.doi.org/10.1210/jc.82.10.3315
11. Ghilardi G, Gonvers JJ, So A: Hypothyroid myopathy as a complication of interferon alpha therapy for chronic hepatitis C virus infection. *Br J Rheumatol* 1998;37:1349-51. http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/37.12.1349
12. Afifi AK, Najjar SS, Mire-Salman J, Bergman RA. The myopathology of Kocher Debre Semelaigne syndrome: Electromyography, Light- and Electron-Microscopic study. *J Neurol Sci* 1974;22:445-70. http://dx.doi.org/10.1016/0022-510X(74)90081-1
13. Najjar SS. Muscular hypertrophy in hypothyroid children: The Kocher-Debre-Semelaigne Syndrome. *J Ped* 1974;85:236-9. http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(74)80403-8
14. Graig FA, Smith JC. Serum creatine phosphokinase activity in altered thyroid states. *J Clin Endocrinol* 1965;25:723-31. http://dx.doi.org/10.1210/jcem-25-6-723
15. Khaleeli AA, Gohil K, McPhail G, Round JM, Edwards RH. Muscle morphology and metabolism in hypothyroid myopathy: Effects of treatment. *J Clin Pathol* 1983;36:519-26. http://dx.doi.org/10.1136/jcp.36.5.519 PMid:6841646 PMCid:498278
16. Scott KR, Simmons Z, Boyer PJ. Hypothyroid myopathy with a strikingly elevated serum creatine kinase level. *Muscle Nerve* 2002;26:141-4. http://dx.doi.org/10.1002/mus.10128
17. Finsterer J, Stollberger C, Grossegger C, Kroiss A. Hypothyroid myopathy with unusually high serum creatine kinase values. *Hormone Res* 1999;52:205-8. http://dx.doi.org/10.1159/000023462 PMid:10725787
18. Luiz N. Kocher Debre Semelaigne syndrome. *Indian Pediat* 1998;35:1115-6. PMid:10216548
19. Guimarães ND, Espindula AP, Rocha LP, Olegário JG, Abate DT, e Silva RC, et al. Kocher-Debré-Sémélaigne syndrome diagnosed by autopsy associated with disseminated intravascular coagulation. *Ann Diagn Pathol* 2012;16:54-8. Epub 2011 Feb 12. http://dx.doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2010.11.004 PMid:21316996
20. Hakan Uzun, Şeref Targan, Özlem Çorumlu, Alev Aktaş, Füsun Atlıhan. Report of Two Cases of Kocher-Debre Semelaigne Syndrome. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;3:25-27.

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2012; 2(3):187-190
doi:10.5222/buchd.2012.187

Olgu Sunumu

EBV infeksiyonuna eşlik eden serebral hematom: Olgu sunumu

Cerebral hematoma associated with EBV infection: Case report

Erhan BAYRAM[1], Yasemin TOPÇU[1], Gulçin AKINCI[1], Handan ÇAKMAKÇI[2], Semra HIZ KURUL[1]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, İzmir
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Çocuklarda spontan intrakranial kanamalarda yapısal vasküler lezyonlar en büyük risk faktörüdür ve birçok eşlik eden durum parankimal kanamayı tetikleyebilir. Neonatal intraventriküler hemoraji ve travmatik lezyonlar dışlandığında, çocukluk çağında serebral hemoraji iskemik infarkttan daha sık görülür. Aterosklerotik hastalık, iskemik kalp hastalığı ve hipertansiyona bağlı intrakranial kanama erişkinde sık görülürken, infeksiyöz ve inflamatuvar nedenlere bağlı strok çocuklarda daha sıktır. Primer Ebstein Barr virüs (EBV) infeksiyonu, genellikle infeksiyöz mononükleozise neden olmakla birlikte, EBV infeksiyonuna bağlı nörolojik komplikasyon gelişen olgularda genellikle infeksiyöz mononükleozis kliniği saptanamamaktadır. Bu makalede, gelişen akut hemorajik strok sonrası santral venöz anjiom ve asemptomatik akut EBV infeksiyonu tespit edilen, on üç yaşında kız olgu strok etiyolojisinde infeksiyöz nedenlerin de göz önünde bulundurulması gerektiğini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Çocuk, serebral hemoraji, Ebstein Barr virüs

ABSTRACT

Structural vascular lesions are the biggest risk factor for spontaneous intracranial hemorrhage in children and many concomitant factors can trigger parenchymal hemorrhage. If neonatal intraventricular hemorrhage and traumatic lesions are excluded, cerebral hemorrhage is more common than ischemic infarct in childhood. Atherosclerotic disease, ischemic heart disease and hemorrhages caused by hypertension are frequently seen in adults but infectious and inflammatory causes of stroke is more common in children. Although primary Epstein Barr virus (EBV) infection usually causes infectious mononucleosis in patients who developed neurologic complications of EBV infection, usually clinical findings of infectious mononucleosis can not be detected. In this report, we presented a 13-year-old girl with acute hemorrhagic stroke accompanied by central venous angioma and concomitant asymptomatic acute EBV infection. Though rarely seen infectious etiology of stroke should be considered in childhood stroke cases.

Key words: Children, cerebral hemorrhage, Ebstein Barr virus

Alındığı tarih: 24.05.2012
Kabul tarihi: 01.06.2012

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Erhan Bayram, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, 35340 Narlıdere-İzmir
e-mail: dr.erhanbayram@yahoo.com

GİRİŞ

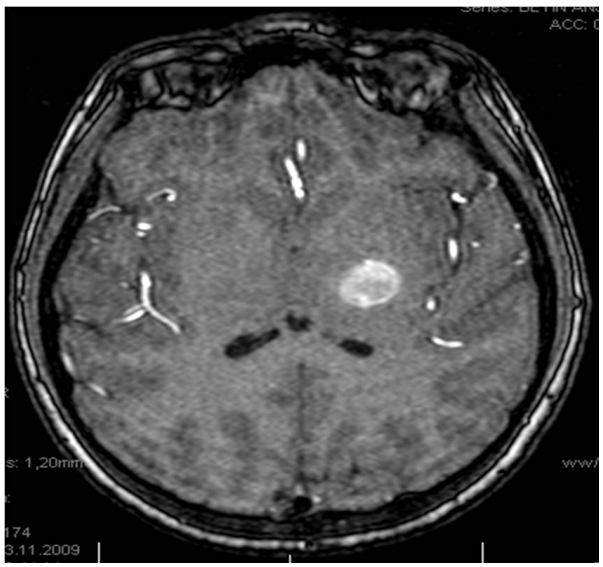
Çocuklarda strok insidansı erişkinlere göre oldukça düşüktür ve 2.5-13/100000 olarak tahmin edilmektedir [(1)]. Kalp hastalıkları, hematolojik, vasküler nedenler ve de infeksiyöz ajanlar çocuklarda strok ilişkili risk faktörleridir [(2)]. Altta yatan nedenin tanı ve tedavisine yönelik standart bir algoritma bulunmamaktadır. Hemorajik ya da iskemik serebral strok sonrası morbidite ve mortalitenin yüksek olması nedeniyle acil tanı ve tedavi yöntemlerinin belirlenmesi önem kazanmaktadır.

OLGU SUNUMU

On üç yaşında kız olgu sağ kolda uyuşma ve yüzde asimetri yakınması ile başvurdu. Yakınmasının beş gündür olduğu öğrenildi. Fizik muayenede ağırlık: 51 kg (50p), boy: 160 cm (50p), tansiyon: 90/60 mmHg olarak ölçüldü. Sağ santral fasial paralizisi mevcuttu. Sağ kolda kas gücü distalde 3/5, proksimalde 4/5, derin tendon refleksleri canlı ve sağda Babinski pozitif olarak saptandı. Göz dibi değerlendirmesi normaldi. Laboratuvar incelemelerinde; hemoglobin: 12,8 gr/dl, trombosit: 238000/mm^3, beyaz küre: 6900/mm^3, nötrofil: %51, lenfosit: %39.4, monosit: %8.8 olarak tespit edildi. Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlardaydı. Çekilen acil kontrastlı beyin bilgisayarlı tomografisinde (BT) kapsula interna posterior kesimde yaklaşık iki cm çapta subakut hematom ile uyumlu hiperdens lezyon ve perifokal minimal ödem saptandı (Resim 1a). Magnetik rezonans görüntülemede (MRG) solda kapsula interna posterior kesimde yaklaşık iki cm çapta subakut fazda hematom tespit edildi, belirgin diffüzyon kısıtlılığı saptanmadı (Resim 1b). Beyin BT ve MRG anjiografide solda bazal ganglion düze-

a)

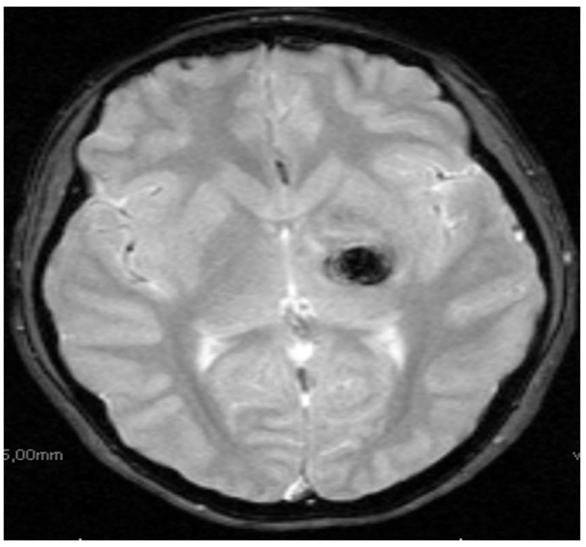
b)



Resim 1a-1b. Beyin BT ve MRG'de sol kapsüla interna posterior kesimde subakut hematom ile uyumlu görünüm

a)

b)



Resim 2a-2b. Beyin BT anjiografi ve MR anjiografide, solda bazal ganglion düzeyinden başlayıp sol perimezensefalik venöz yapılara dökülen venöz anjiom ile uyumlu görünüm

yinden başlayıp sol perimezensefalik venöz yapılara dökülen venöz anjiom ile uyumlu görünümü vardı (Resim 2a-2b). Hastadan etiyolojiye yönelik olarak gönderilen tromboz paneli (protein C ve S, Faktör 5 Leiden, metilentetrahidrofolat redüktaz mutasyonu, Antitrombin 3, Faktör 8, Faktör 9, lupus antikoagülanları, homosistein ve lipid profili) normal saptandı. Romatoid faktör, anti-kardiolipin antikor ve antinükleer antikor negatifti. Olası trombüse yönelik çekilen ekokardiografisi olağandı. Eşlik edebilecek infeksiyonlar açısından bakılan mikoplazma, klamidya, toksoplazma, sitomegalovirüs ve herpes virüs serolojileri negatifti. İki kez bakılan Ebstein Barr virüs (EBV) viral kapsid antijen antikoru (VCA) IgG ve IgM pozitif olarak saptandı. İnfeksiyöz mononükleozis kliniği ile uyumlu bulgusu olmayan hastanın moleküler EBV DNA analizi yapılamadı. Bulguların başlangıcından iki hafta sonra çekilen kontrol beyin BT'de hematomun küçüldüğü görüldü. Fizik tedavi ve rehabilitasyon programına alınan olgunun altı aylık izleminde sağ üst ve alt ekstremite kas gücü 4/5 olarak saptandı.

TARTIŞMA

Çocukluk çağı intrakranial kanamalarında, travma, arterio-venöz fistül, arterio-venöz malformasyon, telenjiektaziler ve venöz malformasyonlar gibi yapısal vasküler lezyonlar, ensefalitler, beyin tümörleri ve koagülopatiler en büyük risk faktörleridir [3]. Çocukluk çağında serebral hemoraji, iskemik infarkttan daha sık görülmektedir [4]. Hemorajik serebrovasküler hastalıklar, ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilmelerinden dolayı acil tanı ve tedavi gerektiren durumlardır. Hemorajik lezyonu akut dönemde tespit edebilmesi, tetkik süresinin kısalığı ve maliyet düşüklüğü nedeniyle ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemi beyin BT'dir. Ancak, arteriyal iskemik strok olgularında, erken dönem beyin BT bulguları normal olabileceğinden, hemorajik lezyon saptanmayan ve iskemik strok düşünülen olgularda özellikle diffüzyon ağırlıklı beyin MRG iskemik alanların saptanmasında daha duyarlıdır [5,6].

Akut menenjite neden olan bakteriler, atipik bakteriyel ve viral ajanlar çocukluk çağında strok etiyolojisinde yer almaktadırlar [7,8]. Rasul ve ark.'nın [9] çocuklarda strok etiyolojisini değerlendirdikleri çalışmasında infeksiyonlar %40.5 ile en sık etiyolojik neden olarak tespit edilmiştir. Primer EBV infeksiyonu sıklıkla infeksiyöz mononükleoz tablosuna neden olmaktadır. İnfeksiyonun doğal seyri genellikle sorunsuz iyileşme ile sonlanmaktadır. Ender de olsa ciddi solunum yetmezliği, sistemik inflamatuvar yanıt, trombositopeni ve serebral kanama bildirilen olgu sunumları bulunmaktadır [10,11]. Doja ve ark.'nın [12], EBV infeksiyonunun nörolojik komplikasyonlarını derledikleri çalışmalarında, yalnızca 1/21 olguda infeksiyöz mononükleoz bulgularının olduğu tespit edilmiştir. Lahat ve ark. [13] EBV infeksiyonunun geçici serebral hipoperfüzyona neden olabileceğini bildirmiştir. Olgumuzda da subklinik EBV infeksiyonunu takiben serebral hemoraji ve sağ hemiparezi tablosu gelişmiştir.

Hastamızın, stroke etiyolojisine yönelik yapılan değerlendirmesi sonucunda; solda bazal ganglion düzeyinden başlayıp sol perimezensefalik venöz yapılara dökülen venöz anjiom ve EBV VCA IgM pozitifliği dışında stroke etiyolojisini açıklayabilecek bir pozitif sonucu yoktu. Akut serebral hemoraji ve asemptomatik akut EBV infeksiyonu tespit edilen bir olgu ender görülmesi ve enfeksiyöz ajanların da hemorajik strok etiyolojisinde düşünülmesi gerektiğini vurgulamak açısından sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Chung B, Wong V. Pediatric stroke among Hong Kong Chinese subjects. *Pediatrics* 2004;114(2):e206-12. http://dx.doi.org/10.1542/peds.114.2.e206 PMid:15286258
2. Lopez-Vicente M, Ortega-Gutierrez S, Amlie-Lefond C, Torbey MT. Diagnosis and management of pediatric arterial ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010;19(3):175-83. PMid:20434043
3. Riela AR, Roach ES. Etiology of Stroke in Children. *J Child Neorol* 1993; 8:201-20. PMid:8409261
4. Broderick J, Talbot T, Prenger E, et al. Stroke in children with

in a major metropolitan area: The suprising importance of intra-cerebral hemorrhage. J Child Neurol 1993;8:250-255.
5. Yock-Corrales A, Barnett P. The role of imaging studies for evaluation of stroke in children. *Pediatr Emerg Care* 2011;27(10):966-74. http://dx.doi.org/10.1097/PEC.0b013e318230a002 PMid:21975501
6. Atkinson DS Jr. Computed tomography of pediatric stroke. *Semin Ultrasound CT MR*. 2006;27(3):207-18. http://dx.doi.org/10.1053/j.sult.2006.02.005 PMid:16808219
7. Josephson C, Nuss R, Jacobson L, et al. The varicella-autoantibody syndrome. Pediatr Res 2001;50:345-52.
8. Socan M, Ravnik I, Bencina D, et al. Neurological symptoms in patients whose cerebrospinal fluid is culture- and/or polymerase chain reaction positive for Mycoplasma pneumoniae. *Clin Infect Dis* 2001;32:31-5.
9. Rasul CH, Mahboob AA, Hossain SM, Ahmed KU. Predisposing factors and outcome of stroke in childhood. *Indian Pediatr* 2009;46(5):419-21. PMid:19179736
10. Gautschi O, Berger C, Gubler J, Laube I. Acute respiratory failure and cerebral hemorrhage due to primary Epstein-Barr virus infection. *Respiration* 2003;70(4):419-22. http://dx.doi.org/10.1159/000072908 PMid:14512680
11. Brodkiewicz A, Peregud-Pogorzelski J, Szychot E, Badowicz B, Pakulski C, Marciniak H. Fatal outcome of spontaneous cerebral and intraventricular hemorrhage in a child with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)--case report. *Ann Acad Med Stetin* 2009;55(1):11-3. PMid:20349586
12. Doja A, Bitnun A, Ford Jones EL, Richardson S, Tellier R, Petric M, Heurter H, MacGregor D. Pediatric Epstein-Barr virus-associated encephalitis: 10-year review. *J Child Neurol* 2006;21(5):384-91. PMid:16901443
13. Lahat E, Berkovitch M, Barr J, Paret G, Barzilai A. Abnormal visual evoked potentials in children with "Alice in Wonderland" syndrome due to infectious mononucleosis. *J Child Neurol* 1999;14(11):732-5. PMid:10593551

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2012; 2(3):191-193
doi:10.5222/buchd.2012.191

Olgu Sunumu

Sütçocukluğu döneminde solunum sıkıntısının ender bir nedeni: Sağ arkus aorta anomalisi

An uncommon cause of respiratory distress in infancy: Right aortic arch anomaly

Mahmut DOĞRU, Tayfur GİNİŞ, İlknur BOSTANCI

Dr. Sami Ulus Kadın-Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Allerji-İmmunoloji Bölümü, İzmir

ÖZET

Sağ arkus aorta anomalisi ender görülen bir vasküler patolojidir. Anatomik olarak bası yaparak solunum ve gastrointestinal sistem semptomlarına yol açabilir. Burada hızlı nefes alıp verme, öksürük ve hışıltı yakınmalarıyla başvuran ve sağ arkus aorta anomalisi tanısı konulan olgu sunulmuştur. Yenidoğan döneminde başlayan ve bronkodilatatör tedaviye yanıtsız hışıltılı olgularda anatomik bozukluklar akla gelmelidir.

Anahtar kelimeler: Sağ arkus aorta anomalisi, çocuk, solunum sıkıntısı

ABSTRACT

Right aortic arch anomaly is a rare vascular pathology. It may cause respiratory and gastrointestinal tract symptoms by compressing adjacent structures. Here, we presented a case who admitted with complaints of rapid breathing, cough and wheezing in our clinic who was diagnosed as right aortic arch anomaly. Anatomical abnormalities should be considered in cases with wheezing persisting since birth which does not respond to treatment with bronchodilators.

Key words: Right aortic arch anomaly, child, respiratory distress

Alındığı tarih: 16.07.2012
Kabul tarihi: 06.09.2012

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Mahmut Doğru, Babür Caddesi No:44, Altındağ-06080-Ankara
e-mail: mdmahmut@yahoo.com

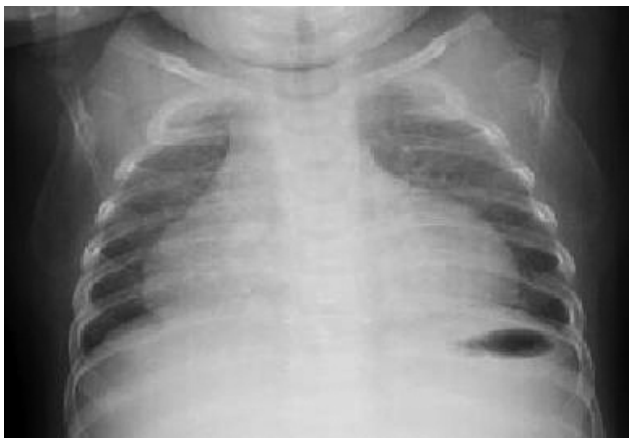
GİRİŞ

Vasküler ring tiplerinden biri olan arkus aorta anomalileri özofagus ve hava yoluna bası yaparak semptomlara yol açarlar. Semptomların şiddeti ve başlama zamanı basının derecesine bağlıdır. Yineleyen akciğer infeksiyonları, devamlı ve/veya aralıklı hışıltı, dispne, apne, kusma, yutma güçlüğü gibi semptomlara yola açabilir [1]. Bu yazıda, kliniğimize hızlı nefes alıp verme, öksürük ve hışıltı yakınmaları ile başvurup sağ arkus aorta anomalisi tanısı konulan olgu sunulmuştur.

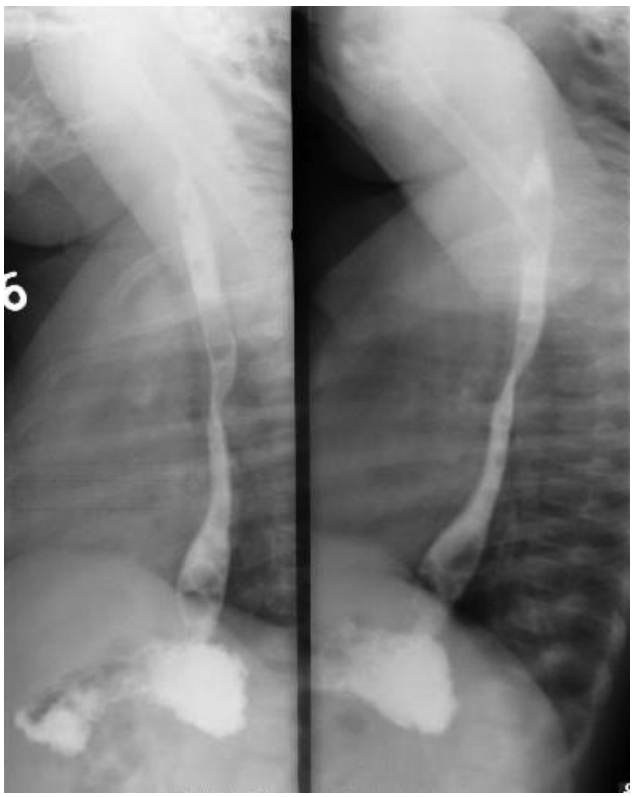
OLGU SUNUMU

Beş ay 23 günlük erkek hasta hızlı nefes alıp verme, öksürük ve hışıltı yakınmalarıyla polikliniğimize başvurdu. Doğduğundan beri hışıltısının olduğu ve son 3-4 gündür öksürükle birlikte arttığı öğrenildi. Özellikle üst solunum yolu infeksiyonu dönemlerinde hışıltısında artış olmaktaydı. Özgeçmişinde bir aylıkken başlayan atopik dermatit öyküsü vardı. Soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde solunum seslerinde inspiratuar kabalaşma, ekspirium uzunluğu ve ronkus duyuldu. Solunum sayısı: 60/dk. saturasyonu %98 idi. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Hastanın salbutamole yanıtı yoktu. Posteroanterior akciğer grafisinde; kardiyotorasik oran artmış olarak saptandı (Resim 1). Ekokardiyografisinde patent foramen ovale, sağ arkus aorta ve şüpheli aberran sol subklavian arter saptandı. Baryumlu grafisinde özofagusa sağ ve posteriorda

bası, sağ aortik ark ve beraberinde şüpheli aberran sol subklavian arter ile uyumlu görünüm saptandı (Resim 2). Bilgisayarlı tomografi anjiografisinde arkus aorta sağda olup, arkus aortadan sırasıyla sağ subklavian arter, sağ ana karotid arter ve brakiosefalik trunkus orjin almakta, brakiosefalik trunkustan sol ana karotid arter, sol subklavian arter ayrılmaktadır. Trakea kalibresi arkus aorta düzeyinde daralmakta olup, transvers çapı 4,6 mm, ön arka çapı 3,2 mm'dir. Bu bölgenin proksimalinde transvers çapı 6,9 mm, ön arka çapı 6,4 mm olarak ölçüldü. Hasta arkus aorta anomalisi tanısı ile izleme alındı. Takibinde hırıltıları azaldı.



Resim 1. Hastanın PA Akciğer grafisindeki kardiyomegali.



Resim 2. Hastanın özofagografisindeki özofagusa sağ ve posteriordan bası.

TARTIŞMA

Aortik ark kompleksinin gelişimdeki anormallikler sonucu oluşan, özofagus ve/veya trakeya basıya neden olan vasküler anomaliler vasküler ring olarak adlandırılmaktadır. Anatomik olarak trakea ve özofagusun ikisinin birden bu damarlar ile çevrilmişse komplet, tam olarak çevrilmediği trakea veya özofagusun bir kısmının bası altında kaldığı formuna ise inkomplet vasküler ring denilmektedir [(2)]. Vasküler ringler 4 ana sınıfta toplanmıştır. Bunlar; çift arkus aorta (en sık görüleni), sağ arkus aorta + sol ligamentum arteriosus, innominate arter kompresyonu ve pulmoner arter slingtir. İlk iki sınıf komplet tip vasküler ring iken, son ikisi inkomplet tip vasküler ringe örnektir [(3)].

Sağ arkus aorta anomalisi genel popülasyonda %0,1 sıklıkta görülen ender bir anomalidir [(4)]. Normalde arkus aorta sağ aortik arkın regrese olması ile sol aortik arktan gelişmektedir. Sağ arkus aorta anomalisinde ise, embriyolojik yaşamda sol dördüncü aortik arkın ve sol dorsal aortanın regrese olması ve bunların yerine sağ dördüncü aortik ark ve sağ dorsal aortanın gelişmesiyle oluşur. Sağ aortik arkus anomalisinin sık görülen tipleri; retroözofageal sol subklavian arterli (%65) ve ayna hayali dallanan (%35) sağ arkus aortadır [(2)]. Klinik bulguları yenidoğan döneminde ciddi solunum sıkıntısından erişkin dönemdeki asemptomatik olgulara kadar değişmektedir. Vasküler ringin yerine ve hava yoluna yaptığı bası derecesine göre yineleyen ve/veya devamlı hırıltı, stridor, solunum sıkıntısı, solunum arresti, aspirasyon, apne gibi bulgular görülebilir. Hışıltı ve stridor en sık görülen semptomlardır [(1)]. Özofagus basısına bağlı olarak yutma güçlüğü, disfaji, kusma görülebil-

mektedir. Hastamızda hızlı nefes alıp verme, öksürük ve hışıltı yakınmaları varken diğer yakınmalar yoktu. Ülkemizde vasküler ring anomalisi olan 11 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, öksürük, hışıltı, stridor yedi hastada, katı gıdalarla disfaji iki hastada, yineleyen solunum yolu infeksiyonları bir hastada, disfaji, kusma, öksürük, sık geçirilen bronkopnömoni bir hastada varken, iki hastada herhangi bir semptom saptanmamıştır [5]. Sağ arkus aorta anomalisi bulunun sekiz hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada ise dört hasta asemptomatik iken, iki hastada eforla öksürük, bir hastada öksürük, bir hastada da göğüs ağrısı, dispne ve hemoptizi semptomları bildirilmiştir [6].

Vasküler ring tanısında akciğer grafisi, baryumlu grafi, bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme (MRG), ekokardiyografi, anjiyografi ve bronkoskopi kullanılmaktadır. Akciğer grafisi ilk yapılacak görüntüleme yöntemidir. Akciğer grafisinde arkusun yönü ve trakeadaki itilme görülebilir. Küçük çocuklarda timus bezi, kalp ve büyük damarın değerlendirilmesinde karışıklığa neden olabilir [7]. Olgumuzun çekilen akciğer grafisinde timusa sekonder kardiyotorasik oranda artma saptandı. Vasküler ring şüphesinde akciğer grafisinden sonra yapılabilecek görüntüleme yöntemi baryumlu grafidir. Vasküler ringin tipine göre yanlardan, arkadan ve/veya önden bası görülebilir. Tanı ve eşlik eden anomalileri belirlemek amacıyla ekokardiyografinin yapılması önemlidir. Bilgisayarlı tomografi ve MRG'da vasküler ring anomalisinin tipini, basının yerini belirlemede ve eşlik eden anomalileri değerlendirmede daha net bilgiler sağlamaktadır. Bronkoskopi üst hava yolu obstruksiyonu semptomları olan hastalarda sıklıkla kullanılmaktadır [8]. Olgumuzun yapılan ekokardiyografisinde sağ arkus aorta, patent foramen ovale ve şüpheli aberran sol subklavian arter gözlendi. Çekilen baryumlu grafisinde de özofagusa olan basının görülmesi üzerine yapılan BT anjiografide sağ arkus aorta (ayna hayali) saptandı.

Sağ aortik ark anomalilerinin tedavisi cerrahidir. Cerrahi tedavi; ağır semptomları olan hastalara, solunum fonksiyon testlerinde ileri derecede bozukluk saptanan veya trakeadaki darlığın belirgin olduğu hastalara dekompresyon cerrahisi şeklinde uygulanmaktadır [9]. Hava yolundaki darlık mekanik nedenden dolayı oluştuğundan bu hastalar bronkodilatatörlere yanıtları az veya yoktur. Hastamızın semptomları varken, verilen bronkodilatatöre yanıtı yoktu.

Sonuç olarak, doğumdan beri olan ve bronkodilatatör tedavisine yanıtı olmayan hışıltılarda anatomik anormallikler düşünülmeli ve buna yönelik tetkikler yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kocis KC, Midgley FM, Ruckman RN. Aortic arch complex anomalies: 20-year experience with symptoms, diagnosis, associated cardiac defects, and surgical repair. *Pediatr Cardiol* 1997;18:127-132. http://dx.doi.org/10.1007/s002469900130 PMid:9049126
2. Russell HM, Backer CL. Pediatric thoracic problems: patent ductus arteriosus, vascular rings, congenital tracheal stenosis, and pectus deformities. *Surg Clin North Am* 2010;90(5):1091-113. http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2010.06.009 PMid:20955885
3. Backer CL, Mavroudis C. Congenital heart surgery nomenclature and database project: vascular rings, tracheal stenosis, pectus excavatum. *Ann Thorac Surg* 2000;69:308-318. http://dx.doi.org/10.1016/S0003-4975(99)01279-5
4. VanDyke CW, White RD. Congenital abnormalities of the thoracic aorta presenting in the adult. *J Thorac Imaging* 1994;9:230-45. http://dx.doi.org/10.1097/00005382-199423000-00004 PMid:7830294
5. Kınoğlu B, Sarıoğlu T, Saltık L, Özkara A, Sarıoğlu A, Bilal MS ve ark. Vasküler Ring: Cerrahi Tedavi Ve Sonuçlar. *Göğüs Kalp Damar Cerrrahisi Dergisi* 1997;5:44-51.
6. Fındık S, Erkan L, Uzun O, Akan H, Atıcı AG, Bayrak M. Kliniğimizde sağ arkus aorta tanısı alan hastaların radyolojik ve klinik özellikleri. *Toraks Dergisi* 2005;6(1):13-18.
7. Pickhardt PJ, Siegel MJ, Gutierrez FR. Vascular rings in symptomatic children: Frequency of chest radiographic findings. *Radiology* 1997;203:423-426. PMid:9114098
8. Humphrey C, Duncan K, Fletcher S. Decade of experience with vascular rings at a single institution. *Pediatrics* 2006;117(5):903-8. http://dx.doi.org/10.1542/peds.2005-1674 PMid:16585275
9. Okutan O, Kartaloğlu Z, Çalışkan T, Kunter E, Mutlu H, İlvan A. Sağ aortik ark anomalisi. *Akciğer Arşivi* 2005;6:120-122.

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2012; 2(3):194-197
doi:10.5222/buchd.2012.194

Olgu Sunumu

Dyke-Davidoff-Masson sendromu: Bir olgu sunumu

Dyke-Davidoff-Masson syndrome: A case report

Hande TURAN[1], Aycan ÜNALP[2], Esra KANIK TOPRAK[1], Nurettin ÜNAL[3]

[1]Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Bölümü, İzmir
[2]Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Bölümü, İzmir
[3]Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyolojisi Bölümü, İzmir

ÖZET

Dyke-Davidoff-Masson sendromu (DDMS) serebral hemiatrofi, kontralateral hemiparezi veya hemipleji, epilepsi, mental retardasyon, tek taraflı kafatası kalınlaşması, paranazal sinuslarda genişleme ve fasial asimetri ile karakterize bir klinik tablodur. Bu olgu sunumunda 2,5 yaşından beri epilepsi tanısı ile takip edilmekte olan asimetrik yüz görünümü, sağ hemiparezi ve mental retardasyon ile birlikte kranial manyetik rezonans görüntülemede sol serebral hemiatrofi saptanarak DDMS tanısı konulan 15 yaşında bir kız olgu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Dyke-Davidoff-Masson sendromu, epilepsi, çocukluk çağı

ABSTRACT

Dyke-Davidoff-Masson syndrome (DDMS) is characterized by cerebral hemiatrophy, contralateral hemiparesis or hemiplegia, epilepsy, mental retardation, unilateral hypertrophy of the skull and widening of paranasal sinuses and facial asymmetry. We present here a case of a 15 year- old female patient with DDMS who had facial asymmetry, right hemiparesis, left serebral hemiatrophy detected by cranial magnetic resonance image and presence of epilepsy since 2.5 years old.

Key words: Dyke-Davidoff-Masson syndrome, epilepsy, childhood

Alındığı tarih: 24.12.2011
Kabul tarihi: 22.05.2012

Yazışma adresi: Ass. Hande Turan, Alsancak-35530-İzmir
e-mail: handeerdogan2846@yahoo.com

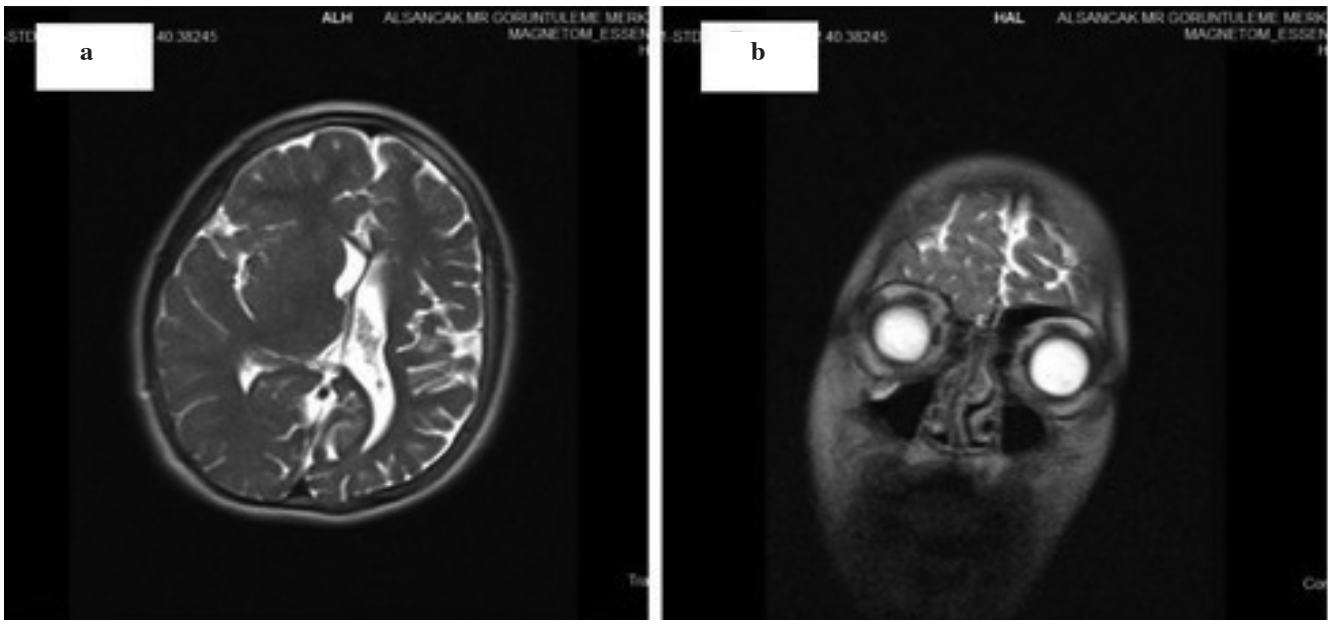
GİRİŞ

Dyke-Davidoff-Masson sendromu (DDMS) ilk olarak 1933 yılında Dyke, Davidoff ve Mason [(1)] tarafından tanımlanmış bir kranial malformasyondur. Bu sendrom nöro-görüntülemede serebral hemiatrofi, homolateral kafatasında kalınlaşma, paranazal sinüslerde genişleme ve havalanma artışı, kontralateral hemiparezi ve hemipleji, fasiyal asimetri, epilepsi, mental retardasyon ile karakterize bir klinik tablodur. Sendromun doğumsal defektlerin (intrauterin vasküler oklüzyon, damarsal anomaliler, mesensefalon hipoplazisi) eşlik ettiği konjenital tipi ve prenatal enfeksiyonlar, doğum travmaları, beyin tümörleri, febril nöbetler, iskemiye ya da intrakranial kanamaya sekonder gelişen edinsel tipi mevcuttur [(2)].

Bu olgu sunumunda parsiyel epilepsi tanısıyla 12 yıldır takip edilmekte olan eşlik eden fasial asimetri, mental retardasyon, hemiparezi ve radyolojik görüntülemesinde DDMS ile uyumlu bulgular saptanan bir olgu ender görülmesi ve serebral hemiatrofi ayırıcı tanısında düşünülmesi gerektiğinin anımsatılması amacıyla sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

On beş yaşında kız olgu epilepsi ve mental motor gelişim geriliği nedeni ile nöroloji polikliniğimize başvurdu. Öyküsünden, ilk kez 2,5 yaşında başlayan günde 5-6 kez sağ kol ve bacağından başlayıp tüm vücuda yayılan parsiyel başlangıçlı sekonder jeneralize olan nöbetler nedeni ile dış merkezde izlendiği,



Şekil 1. (a) Sol serebral yarıkürede giruslarda atrofi, ipsilateral sulkuslarda genişleme; sol serebral hemiatrofi. (b) Paranasal sinüslerde havalanma artışı.

nöbetlerinin sodyum valproat tedavisi ile kontrol altına alındığı öğrenildi. Özgeçmişinden miadında sezaryen ile 2250 g doğduğu, asfiksi bulgusu olmadığı, nöromotor gelişiminin yaşıtlarından geri olduğu öğrenildi. Soygeçmişinden ailede epilepsi veya nörolojik hastalık öyküsü olmadığı saptandı. Anne-baba arasında akrabalık yoktu. Hastanın fizik muayenesinde genel durumu iyi, bilinci açık, pupiller normoizokorik, asimetrik yüz görünümü, sağ alt ve üst ektremitelerde derin tendon reflekslerinde artış, sağ hemiparezi bulguları mevcuttu. Serebellar testleri normal olan olgunun mental gelişiminin yaşıtlarının gerisinde olduğu saptandı. Laboratuvar incelemeleri sonucunda, hemogram, biyokimya tetkikleri, tiroid fonksiyon testleri normaldi. Elektroensefalografisinde sol hemisfer temporooksipital bölgeden kaynaklanan epileptiform deşarjlar mevcuttu. Yapılan WISC-R testi sonucunda duygusal, sosyal ve bilişsel gelişimi yaş düzeyinin altında saptandı.

Beyin manyetik rezonans görüntülemede (MRG) sol serebral hemisferde ve bazal gangliyonlarda diffüz atrofi, sol lateral ventrikül serebral doku kaybına sekonder genişlemiş görünümde (Şekil 1a), sol hemikalvarial kemik yapılarında kalınlaşma ve paranazal sinüslerde havalanma artışı saptandı (Şekil 1b).

Fasial asimetri, sağ hemiparezi, sol serebral hemiatrofi, epilepsi ve mental retardasyon bulguları olan olguya DDMS tanısı konuldu. İzleminde 5 yıldan uzun süredir nöbet geçirme öyküsü olmayan hastanın antiepileptik tedavisinin 2 yıldır kesilmiş olduğu öğrenildi. Hemiparezisine yönelik fizyoterapi almakta olan olguya özel eğitim önerildi. Aileye prognoz ile ilgili açıklama yapıldı.

TARTIŞMA

İlk kez 1933 yılında C.G.Dyke, L.M.Davidoff ve C.B. Masson [1] tarafından sunulan DDMS'nin klasik görünümü nöbetler, fasial asimetri ve mental retardasyondur. Radyolojik incelemede tek taraflı serebral hemisferde atrofi, parankim kaybı bulunan tarafta kalvaryum kalınlığında artma, paranasal ve petromastoid sinüslerde genişleme eşlik edebilir. Olgumuzda da sol serebral hemisferde atrofi, aynı taraflı paranasal sinüslerde genişleme, hiperpnömotizasyon, fasial asimetri ve mental retardasyon mevcuttu. 1939 yılında Alpers ve Dear [2] serebral hemiatrofinin konjenital ve edinsel olarak iki tipini belir-

lemiştir. Konjenital hemiatrofi çoğunlukla intrauterin vasküler oklüzyonlara bağlı oluşur, mezensefalon hipoplazisi ya da wallerian dejenerasyon da ender nedenler arasında sayılabilir. İnutero vasküler oklüzyonda primer olarak orta serebral arter dolaşımı bozulur. Konjenital tipinde anormallik beyin maturasyonu tamamlanmadan önce olmaktadır [3]. Konjenital nedenlere bağlı DDMS olgularında semptomlar perinatal ya da bebeklik çağında ortaya çıkabilir [4].

Kazanılmış DDMS nedenleri arasında travma, enfeksiyon, intraserebral hemoraji, beyin tümörleri, febril nöbetler, iskemi sayılabilir. Yaşamın erken dönemlerinde (ilk iki yıl) hemiatrofi oluştuğunda ipsilateral kafa kemiklerinde kalınlaşma ve sinüslerde genişleme gibi kompansatuar değişiklikler oluşur [5]. Edinsel DDMS olgularında semptomlar etiyolojik faktörün zamanına ve niteliğine göre ileri çocukluk ve ergenlik dönemine kadar uzayabilir [6].

Olgumuzun miadında 1.950 g doğması intrauterin vasküler bir yetersizliği akla getirmektedir. Ayrıca erken bebeklik dönemlerinde yüzde asimetri bulunması, kafa kemiklerinde kalınlaşma ve paranazal sinüslerde hiper-pnömotizasyon bulunması olgumuzun konjenital tip olabileceğini düşündürmektedir.

Serebral hemiatrofisi olan hastalarda konvülsiyon, kontrlateral hemipleji ya da hemiparezi ve epilepsi görülebilir [7]. Hastaların epileptik nöbetleri haftalar veya yıllar içinde başlayabilir. Bununla birlikte literatürde, epileptik nöbetlerinin erken dönemde başladığı görülmektedir [1]. Olgumuzda da sol hemiatrofi ile beraber sağ hemiparezi ve 2,5 yaşında başlayan ve sodyum valproat tedavisi ile kontrol altına alınabilen epilepsi tanısı mevcuttu.

DDMS olan hastalarda zekâ geriliğinin sıklığı %15-20 arasında saptanmıştır [8]. Bizim olgumuzda da yapılan testlerle orta derecede zekâ geriliği saptandı. DDMS ile birlikte şizofreni, şizoaffektif bozukluk ve birçok psikiyatrik semptom da görülebilir [9]. Olgumuzda mental retardasyon dışında psikiyatrik komorbidite izlenmedi.

DDMS ile ayırıcı tanıda serebral hemiatrofi ile giden Sturge-Weber sendromu, bazı beyin tümörleri, hemimegalensefali, Silver sendromu gibi hastalıklar da akılda tutulmalıdır. Sturge-Weber sendromu klinik bulgularından hemiparezi, hemipleji, ekstremite hemiatrofisi, konvülsiyon ve mental retardasyon ile bu sendroma benzerlik gösterebilir. Ancak cilt ve göz bulguları, ayrıca tomografi ile ilk aylarda saptanabilen tek, bazen de iki taraflı giral kalsifikasyonlar ayırıcı tanıda önemli yol göstericilerdir. Beyin tümörleri atrofik veya hipoplazik değişikliklere sekonder kemik değişikliklerine neden olmazlar. Hemimegalensefalide ise etkilenen beyin yarısında venriküllerin dilate görünmeyip daha ufak görünüşü ayırıcı tanıda yol göstericidir. Silver sendromunda ise hastalar kısa boy, küçük üçgen yüz, düşük kulak, içe eğik serçe parmağı ve diğer bir grup yapısal değişikliklere sahiptir.

Hastalığın tedavisi semptomatiktir. Tedavi konvülsiyon, hemipleji veya hemiparezi ve öğrenme güçlüğü gibi sorunlara yönelik olmalıdır.

Sonuç olarak, epilepsi tanısı ile izlenen hastalarda doğru etiyolojik tanımlama için nörolojik muayenede fasial asimetri ve hemiparezi de eşlik ediyorsa nörogörüntülemenin beyin MRI olarak yapılması ve MRI'da serebral hemiatrofi, pnömotosel ve kafatası kemiklerinde kalınlaşma gibi bulguların varlığının da araştırılması gerektiğini vurgulamak istedik. Fasiyal asimetri, nöro-görüntülemede hemihipertrofi ve kontralateral hemipleji semptomları olan olgularda DDMS de aklımıza gelmeli ve diğer serebral hemiatrofi yapan nedenlerle ayırıcı tanı yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Dyke CG, Davidoff LM, Masson CB. Cerebral hemiatrophy with homolateral hypertrophy of the skull and sinuses. Surgery, Gynecology and Obstetrics, *Chicago* 1933;57:588-600.
2. Alpers BJ, Dear RB. Hemiatrophy of the brain. *J Nerv Ment* Dis 1939;89:653-69.
3. Sener RN, Jinkins JR. MR of craniocerebral hemiatrophy. *Clin Imaging* l992;16:93-7.
4. Aguiar PH, Liu CW, Leitao H, Issa F, Lepski G, Figueiredo EG, et al. MR and CT imaging in the Dyke-Davidoff-Masson syndrome. Report of three cases and contribution to pathogenesis and differential diagnosis. *Arq Neuropsiquiatr* 1998;56: 803-7.

http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X1998000500016
PMid:10029885

5. Zilka A. CT of cerebral hemiatrophy. *Am J Roentgenol* 1980; 135: 259-262.
PMid:6773323
6. Pendse NA, Bapna P, Menghani V, Diwan A. Dyke-Davidoff-Masson syndrome (DDMS). *Indian J Pediatr* 2004;71:943.
http://dx.doi.org/10.1007/BF02830843
7. Carrazana EJ, Liu GT, Holmes GL. Crossed cerebellar atrophy in the Dyke-Davidoff-Masson syndrome. *Neuroradiology* 1992;34:326-7.
http://dx.doi.org/10.1007/BF00588193
PMid:1528445
8. Johnston AW, Penrose LS. Congenital asymmetry. *J Med Genet* 1966;3:77-85.
http://dx.doi.org/10.1136/jmg.3.2.77
PMid:5963213 PMCid:1012906
9. El Bahri-Ben Mrad F, Mrabet H, Ben Sghaier R, Mrabet A. Dyke-Davidoff-Masson syndrome: a report of two cases. *J Neuroradiol* 2005;32:50-3.
http://dx.doi.org/10.1016/S0150-9861(05)83022-6

Protracted febrile myalgia syndrome in a children with familial mediterranean fever

Ailesel akdeniz ateşi olan bir çocukta uzamış febril miyalji sendromu

Hursit APA, Meral TORUN BAYRAM

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Izmir

Dear Editor,

Protracted febrile myalgia syndrome (PFMS) is one of the rare vasculitic diseases that affect patients with Familial Mediterranean Fever (FMF). PFMS was described in patients with FMF by Langevitz et al in 1994 [1]. Widespread myalgia, high fever, vasculitic rashes, arthritis or arthralgia, abdominal pain, similar symptoms can be seen. Higher erythrocyte sedimentation rate (ESR), hyperglobulinemia, normal serum levels of creatine phosphokinase can be seen and electromyographic (EMG) findings are nonspecific [2]. Homozygous mutation for M694V gene is often detected in PFMS patients [3]. This syndrome may develop in patients under colchicine prophylaxis, without corticosteroid treatment and the duration of clinical findings may take up 4-6 weeks [2]. We presented a patient who were admitted to our clinic with clinical manifestations of protracted febrile myalgia and diagnosis of FMF made after identifying compound heterozygocity for M694V/M680I mutation of the MEFV gene.

A six year-old girl presented with inability to walk, widespread myalgia and rash. She had intermittent abdominal pain and fever for three months. Four days before she had admitted to the hospital, widespread myalgia and rash began to manifest, and then tumescence on bilateral ankles occurred. She was a well-developed girl with normal blood pressure. Her body temperature was 39.5°C and there was a widespread rash on her body, tumescence and pain on both ankles. Laboratory analyses revealed normal urinary test results hemoglobin 10.8 g/dL, mean corpuscular volume 80 fL, leukocyte count 10.800/mm^3, platelets 450.000/mm^3; transaminases, creatine phosphokinase (CPK), blood urea nitrogen, and creatinine were within limits, c-reactive protein (CRP) (11.2 mg/dl) and ESR (93 mm/h) were elevated. ECG, EMG, chest x-ray, and abdominal ultrasonography were normal. Serology for brucellosis, salmonellosis, toxoplasmosis, hepatitis viruses, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus were negative. Blood, urine, and throat cultures were negative for bacterial agents. Levels of the C3 and C4 complements were normal; rheumatoid factor, antinuclear antibody, antidsDNA, and anti-neutrophil cytoplasmic antibody were negative. Immunglobulin values were normal. Compound heterozygocity for M694V/M680I mutation of the MEFV gene was detected.

Diagnosis of PFMS was considered based on the presence of fever, widespread muscle pain and rash, normal EMG, elevated CRP and ESR. Prednisolone (2 mg/kg/d) was started. Her symptoms resolved and

Alındığı tarih: 29.04.2012
Kabul tarihi: 17.07.2012

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Meral Torun Bayram, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği, Alsancak - İzmir
e-mail: meralt.bayram@yahoo.com.tr

acute phase reactants declined in a week. FMF was diagnosed based on mutation of the MEFV gene and clinical findings. Colchicine at a dosage of 2 x 0.5 mg was started.

FMF is associated with several types of vasculitis, including polyarteritis nodosa, Henoch-Schönlein purpura (HSP) and Behçet's disease. The clinical spectrum of FMF has recently been expanded and PFMS is now a frequently recognized component in these patients [4]. PFMS is seen in only a small proportion of FMF patients, and M694V, V726A, and E148Q mutations are common in these patients [5]. Kaplan et al reported PFMS clinics in 33% of the patients with FMF and detected M694V mutation in 93% of the PFMS patients [6]. PFMS is characterized by severe debilitating myalgia and high fever, occasionally accompanied by abdominal pain, diarrhea, arthritis and transient vasculitic purpura mimicking HSP [7]. Kavukcu et al. reported 4 patients with PFMS presenting with skin lesions, arthritis/arthralgia or recurrent myalgia [8]. Our patient had intermittent abdominal pain and fever for 3 months and had rash on admission. She was compound heterozygote for M694V/M680I mutation of the MEFV gene.

A few patients have classic symptoms of FMF when they present with a clinical picture of PFMS [9]. Introduction of genetic analysis for MEFV mutations would possibly change the diagnostic criteria for FMF and may be helpful in providing counselling service and optimum therapeutical approach for the patients and their families [10]. Our patient presented without typical symptoms of FMF. Therefore, we started colchicine after detection of compound heterozygocity for M694V/M680I mutation of the MEFV gene.

REFERENCES

1. Langevitz P, Zemer D, Livneh A, Shemer J, Pras M. Protracted myalgia syndrome in patients with familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1994; 21:1708-9. PMid:7799354
2. Majeed HA, Al-Qudah AK, Qubain H, Shahin HM. The clinical patterns of myalgia in children with familial Mediterranean fever. *Sem Arthritis Rheum* 2000;30:138-43. http://dx.doi.org/10.1053/sarh.2000.16646 PMid:11071586
3. Sidi G, Shinar Y, Livneh A, Langevitz P, Pras M, Pras E. Protracted febrile myalgia of familial Mediterranean fever. Mutation analysis and clinical correlations. *Scand J Rheumatol* 2000;29:174-6. http://dx.doi.org/10.1080/030097400750002058
4. Duru NS, Civilibal M, Karakoyun M, Payasli M, Elevli M. Protracted febrile myalgia in two children with familial Mediterranean fever. *Pediatr Int* 2010;52:137-40. http://dx.doi.org/10.1111/j.1442-200X.2010.03058.x PMid:20723111
5. Kotevoglu N, Sahin F, Ozkiris SO, Bankaoğlu M, Sakiz D, Kuran B. Protracted febrile myalgia of familial Mediterranean fever. *Clinical Experimental Rheumatology* 2004;22:69-70.
6. Kaplan E, Mukamel M, Barash J, Brik R, Padeh S, Berkun Y, et al. Protracted febrile myalgia in children and young adults with familial Mediterranean fever: analysis of 15 patients and suggested criteria for working diagnosis. Clin Exp Rheumatol. 2007;25:114-7. PMid:18021516
7. Senel K, Melikoglu MA, Baykal T, Melikoğlu M, Erdal A, Ugur M. Protracted Febrile Myalgia Syndrome in Familial Mediterranean Fever. *Mod Rheumotol* 2010;20:410-2. http://dx.doi.org/10.1007/s10165-010-0288-4 PMid:20352466
8. Kavukcu S, Turkmen M, Soylu A, Kasap B, Gunes B. Skin and Muscle Involvement as Presenting Symptoms in Four Children with Familial Mediterranean Fever. *Clin Rheumatol* 2009;28:857-60. http://dx.doi.org/10.1007/s10067-009-1138-7 PMid:19240979
9. Soylu A, Öztürk Y, Kasap B, Türkmen M, Saylam G, Kavukçu S. Febrile myalgia syndrome in familial Mediterranean fever. *J Clin Rheumatology* 2006;12:93-6. http://dx.doi.org/10.1097/01.rhu.0000208635.64537.10 PMid:16601545
10. Solak M, Yıldız H, Köken R, Erdoğan MÖ, Eser B, Şen TA, et al. Analysis of MEFV Gene Mutations in 165 Patients Formerly Diagnosed as Familial Mediterranean Fever. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2008;28:117-22.