ISSN 2146-2372
e-ISSN 1309-9566

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

Nisan / April 2013 Cilt / Volume 3 Sayı / Number 1

**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:** Yerel 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. Cezmi Akkın
Prof. Dr. Mustafa Bak
Uz. Dr. Nuri Bayram
Doç. Dr. Özlem Bekem Soylu
Doç. Dr. İlknur Bostancı
Doç. Dr. Demet Can
Doç. Dr. İlker Devrim
Doç. Dr. A. Gülden Diniz Ünlü
Uz. Dr. Çiğdem Ecevit
Doç. Dr. Ferah Genel
Uz. Dr. Murat Hızarcıoğlu
Doç. Dr. Münevver Hoşgör
Doç. Dr. Timur Meşe
Prof. Dr. Nazmi Narin
Uz. Dr. Yeşim Oymak
Uz. Dr. Aysel Öztürk
Doç. Dr. Gül Serdaroğlu
Prof. Dr. Süheyla Sürücüoğlu
Prof. Dr. Hasan Tekgül
Doç. Dr. Hasan Tezer
Prof. Dr. Nurettin Ünal
Doç. Dr. Aycan Ünalp
Uz. Dr. Şule Ünsal
Doç. Dr. Canan Vergin

## 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
Doç. 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


***Derleme / Review***

**Çocuklarda atopik dermatit tanısı nasıl konur?**
*How is atopic dermatitis diagnosed in children?*
P. UYSAL, N. UZUNER ..... **1-11**

**Çocukluk çağında kronik konstipasyonun etiyoloji ve patogenezi**
*Etiology and pathogenesis of chronic constipation in childhood*
M. BARAN, K. ELİAÇIK ..... **12-17**

***Klinik Araştırmalar / Clinical Investigations***

**Cow's milk allergy in children: 9 years experience of Dr. Behcet Uz Children's hospital, Izmir**
*Çocuklarda inek sütü alerjisi: 9 yıllık deneyim Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, İzmir*
C.Ş. ÜNSAL, İ. GÜNAY, H.T. NACAROĞLU, S. ASİLSOY, Ö. KARADAĞ, T. ÇELİK, S. GİRİT, D. DOĞAN, D. CAN ..... **18-22**

**Postnatal dönemde ürolojik anomali saptanamayan antenatal hidronefroz tanılı bebeklerde sünnetin idrar yolu infeksiyonu ve büyüme üzerine etkisi**
*The effect of circumcision on urinary tract infection and growth in infants without any detected postnatal urinary tract abnormalities despite antenatal diagnosis of hydronephrosis*
E. KÖSE, S. ŞİRİN KÖSE, Ö. PEHLİVAN, C. ALPARSLAN, M. KANĞIN, C.K. CENKÇİ, C.N. ARSLAN, A. BAL, Ö. YAVAŞCAN, N. AKSU ..... **23-27**

**Neonatal kolestazda histopatolojik ayırıcı tanı**
*Histopathologic differential diagnosis of neonatal cholestasis*
H. TOSUN YILDIRIM, G. DİNİZ, S. AKTAŞ, R. ORTAÇ, M. ERGİN, Ş. TARGAN, M. BAK ..... **28-32**

**Ciddi vernal keratokonjonktivitli çocuklarda topikal %0.05 siklosporin A tedavisi**
*Topical 0.05% cyclosporin A therapy in children with severe vernal keratoconjunctivitis*
E. ŞEKER ÜN, Ş. AŞIK NACAROĞLU ..... **33-37**

**Çölyal hastalığı tanısı ile izlenen olguların klinik değerlendirmesi**
*Clinical evaluation of cases followed-up for celiac disease*
Ö. BEKEM SOYLU, Ö.Ç. ECEVİT ..... **38-43**

**Mikrositik anemi ile seyreden kombine nutrisyonel anemiler**
*Combined nutritional anemia coexisting with microcytic anemia*
A. TÜREDİ YILDIRIM, H. DEMİRBİLEK, S. SAYGI, Ç. ALİOSMANOĞLU, M. SÖKER ..... **44-48**

**Konjenital sitomegalovirüs infeksiyonu tanısı almış bebeklerde gelişimsel sorunlar**
*Developmental problems in infants diagnosed as congenital cytomegalovirus infection*
E. ÖZBEK, Ş. KESKİN GÖZMEN, F. GENEL, Z. İLKŞEN YILMAZ, A. ÜNALP, İ. DEVRİM ..... **49-53**

# İÇİNDEKİLER (devam)

**Türkiye'nin Güneydoğusunda çocukluk çağı Brusellozu: Retrospektif analiz**
*Childhood Brucellosis in*
E. ÖZBEK, Ş. KESKİN GÖZMEN, F. GENEL, Z. İLKŞEN YILMAZ, A. ÜNALP, İ. DEVRİM ..... **54-59**

***Olgu Sunumları / Case Reports***
**Van der Knaap hastalığı: Olgu sunumu**
*Van der Knaap disease: Case report*
E. BAYRAM, Y. TOPÇU, P. KARAOĞLU, U. YİŞ, H. ÇAKMAÇI GÜLERYÜZ, S. HIZ KURUL ..... **60-62**

**Uzamış febril miyalji ile prezante olan ailevi Akdeniz ateşi olgusu**
*Familial Mediterranean fever presenting with protracted febrile myalgia: A case report*
C. ÖZTÜRK, S. SÜTÇÜOĞLU, E. ÖZER, S. AŞIK AKMAN ..... **63-66**

**Akut otitis medianın ender komplikasyonu: Periferik fasiyal paralizili altı aylık bebek**
*A rare complication of acute otitis media: A 6-month old infant with peripheral facial paralysis*
C. ÇEVİK, M. TUTANÇ, İ. ŞİLFELER, E. AKBAY, Ü. ALAKUŞ ..... **67-70**

**Otistik çocuk hastada valproatın ani kesilmesine bağlı rebound kompuslif davranışlar**
*Rebound compulsive behaviors upon abrupt discontinuation of valproate in a child with autistic disorder*
Ö. EKİNCİ, T. ÇELİK, F. TOROS ..... **71-74**

***Editöre Mektup / Letter to the Editor***
**Aortic atresia: A case report**
*Aortik atrezi: Olgu sunumu*
Ö. DOKSÖZ, V. TAVLI, T. MEŞE, M.M. YILMAZER, B. GÜVEN, T. ÖNER, Y. YOZGAT,
S. DEMİRPENÇE, R. ÖZDEMİR ..... **75-76**

*İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2013; 3(1):1-11*
doi:10.5222/buchd.2013.001

**Derleme**

# Çocuklarda atopik dermatit tanısı nasıl konur?

# How is atopic dermatitis diagnosed in children?

**Pınar UYSAL[1], Nevin UZUNER[2]**

*[1]Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmunoloji ve Klinik Alerji Bilim Dalı, Aydın*
*[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmunoloji ve Klinik Alerji Bilim Dalı, İzmir*

**ÖZET**

**Atopik dermatit alerjen, kimyasal madde ve infeksiyonlar gibi çeşitli çevresel tetikleyicilerin ortaya çıkardığı aşırı cilt duyarlılığı ile ilişkili kronik enflamatuar bir deri hastalığıdır. Atopik dermatit genellikle "atopik marş"ın ilk basamağıdır. Atopik dermatit sistemik bir hastalığın cilt tutulumu olarak karşımıza çıkabilir, sütçocukluğu döneminde gıda alerjisi ve hışıltı atakları ile devam edebilir ve daha sonra astım ve allerjik rinit gelişimine neden olabilir. Ağır atopik dermatit özellikle filagrin gen (FLG) mutasyonu olan ve/veya belirtileri erken yaşta başlayan ve ailesinde atopi öyküsü olan yüksek riskli süt çocuklarında daha sık görülür. Tanı klinik bulgular ile konur, nesnel bir laboratuar testi bulunmamaktadır. Bu nedenlerle, atopik dermatitin ağırlığının klinik ağırlığın skorlandığı testler yardımı ile tespit edilmesi ileride gelişebilecek alerjik hastalıkların ve olası ölümcül komplikasyonların öngörülmesi için oldukça önemlidir.**

**Anahtar kelimeler:** Atopik dermatit, atopik marş, komplikasyon, tanı, çocuk

**ABSTRACT**

**Atopic dermatitis is a chronic inflammatory skin disease associated with cutaneous hyperreactivity to various environmental triggers including allergens, chemicals and infections. Atopic dermatitis is often the initial step in 'atopic march'. Atopic dermatitis might be a cutaneous manifestation of a systemic disorder that also continues with food allergy and wheezing episodes in infancy period, and gives rise to asthma and allergic rhinitis. Severe atopic dermatitis is seen particulary in children with filaggrin (FLG) gene mutation and/or early beginning symptoms in high risky infants with a history of familial atopy. The diagnosis is based on the clinical findings, and an objective laboratory test does not exist. Therefore, it is important to determine the severity of atopic dermatitis with a validated clinical severity scoring index to predict both future development of allergic diseases and also possible fatal complications.**

**Key words:** Atopic dermatitis, atopic march, complication, diagnosis, child

**Alındığı tarih:** 13.02.2013
**Kabul tarihi:** 23.02.2013

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Pınar Uysal, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmunoloji ve Klinik Alerji Bilim Dalı, 09200-Aydın
**e-mail:** druysal.pinar@gmail.com

Atopik dermatit (AD), atopi zemininde alevlenmeler ve tekrarlar ile seyreden kronik enflamatuvar deri hastalığıdır. Atopik dermatit, atopik egzema, alerjik dermatit, infatil dermatit, "prurigo besnier", endojen dermatit ve nörodermitis olarak da bilinir [(1)]. Sıklığı, gelişmiş ülkelerde yaşayan çocuklarda %15-20 iken, erişkinlerde %1-3 arasındadır. Atopik dermatitin yaşam boyu sıklığı ise %17.3'tür [(2)].

Hayatın erken döneminde AD saptanan çocukların %60-70'inde 15 yaşından önce bulgular düzelir. Bulguları ergenlik döneminden sonra da devam edenlerin yaklaşık yarısında, AD lezyonlarında ileriki yaşlarda sık yineleyen alevlenmeler görülür. Atopik dermatit genel olarak %70-84 oranında hafif bulgularla seyrederken, olguların yaklaşık %20'si ağır bir tablo ile karşımıza çıkar. Ağır AD tanısı ile takip edilen olguların %5'i de tüm tedavilere dirençlidir [(3,4)].

## ATOPİK DERMATİT ve ATOPİK MARŞ

Küçük çocuklarda gıda alerjisi AD'ye eşlik ediyorsa, bu çocuklarda ilerleyen yaşlarda sırayla astım

ve alerjik rinit (AR) gelişebilir. Bu klinik seyir "Atopik marş" olarak bilinir. Erken çocukluk döneminde başlayan AD, genellikle gıda alerjisi ve/veya sık geçirilen hışıltı atakları ile birlikte seyreder. Daha sonrasında, atopik hastalık açısından yüksek riskli çocukların %30'unda astım ve %66'sında AR gelişir [5]. Atopik dermatitli çocuklarda sağlıklı çocuklara göre ileriki yaşlarda astım gelişme oranı 2.14 kat fazla bulunmuştur [6]. Ayrıca, Martinez ve ark. [7] yaptıkları çalışmaların sonucunda oluşturulan Astım Öngörü İndeksi'ne göre, doktor tanılı AD'si ve alerjik duyarlılığı (özellikle hava alerjenlerine) olan çocuklar astım gelişimi için yüksek risk altındadır (OR 6.68).

Atopik dermatitin yaşam boyu seyrine bakıldığında, çocukların %60'ında AD'nin ergenlik dönemine gelmeden geriler. Ağır AD'si ve/veya beraberinde yumurta alerjisi olanların bulgularının düzelmesi daha uzun zaman almaktadır [8]. Atopik dermatitin seyrini etkileyen faktörleri ortaya çıkaran en geniş kapsamlı çalışma Almanya'da yürütülen Multicenter Allergy Study (MAS)'tır. Doğum kohortunda yapılan bu çalışmada, 1314 çocuktan AD'si bulunanlar 7 yıl süre ile takip edilmiş, olguların %43'ünün belirtilerinde gerileme, %38'inde aralıklı alevlenmeleri dönemleri ve %19'unda da belirtilerinde devamlılık saptanmıştır. Hastalığın düzelme göstermeden devamlılığını belirleyen en önemli risk faktörleri hastalığın başlangıcındaki ağırlığı (OR 5.86), hastaların alerjik hastalıklar açısından duyarlılıkları (OR 2.76) ve hastalığın seyrinin ağır olmasıdır [9]. Başka bir çalışmada da, AD'nin kalıcılığını belirleyen en önemli risk faktörleri, yaşamın ilk yılında başlayan ağır dermatit, eşlik eden solunum sorunları ve şehir ortamında yaşamak olarak belirtilmiştir [10].

Atopik dermatitin ağırlığı da astım gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Ağır AD'si olan küçük çocukların %50'den fazlasında astım, %75'inde AR gelişmektedir [11]. Atopik dermatitin ağırlığı ve astım gelişme riski ile ilgili yapılan bir çalışmada, Ricci ve ark. [8] literatür ile uyumlu olarak hafif AD'li hastalarda astım gelişme riskini %33 (OR 1.0), orta ağırlıkta %25 (OR 2.59) ve ağır olgularda %59 (OR 4.77) bulmuştur.

Atopik dermatitte görülen epitel bariyer bütünlüğündeki bozulma nasıl oluyor da astıma neden olabiliyor? Bu sorunun yanıtı halen bilinmezliğini korumaktadır. Deneysel çalışmaların sonucunda, derinin dermal tabakasında bulunan T hücreleri ve epitel hücrelerinden salgılanan timik stromal lenfopoietinin (TSLP) duyarlaşmada kritik rol oynadığı düşünülmektedir. Timik stromal lenfopoietin alerjen ile duyarlaştırılmış farelerde yüksek düzeyde bulunmuş, tam tersi olarak TSLP genindeki delesyon da atopik marşın gelişimini engellemiştir. Bu çalışma sonucunda elde edilen verilere göre, TSLP'nin derideki enflamasyonu yardımcı T hücre 2 (T helper 2, Th2) yönüne kaydırdığı düşünülmektedir [12]. Ek olarak, interlökin-17'nin (IL-17) AD'li hastalarda arttığı gösterilmiştir. İnterlökin-17'nin hava yolu aşırı duyarlanmasına neden olduğu gösterilmiştir [13]. Sonuçta, atopik marşın gelişiminde belirleyici rolü ilk olarak epitelin bütünlüğünün bozulması ve sonrasında gelişen sistemik enflamatuvar olaylar üstlenmekte gibi görünmektedir [14].

## ATOPİK DERMATİTİN PATOFİZYOLOJİSİ

Atopik dermatitte, stratum korneum tabakasında bulunan keratinositlerin arasında bulunan lipitlerin kaybı ve kolesterol-esansiyel yağ asidi-seramid arasındaki dengenin bozulduğu görülür. Keratinize olan deri tabakasının hücre dışı boşluğunda bulunan seramidlerin yapımındaki bozulma nedeni ile deriden yoğun su kaybı olur [15]. Su kaybı sonrasında oluşan dehidratasyon ve cilt kuruluğu dirençli kaşıntı ve mikrofissürlere neden olur [16]. Epidermisteki mikrofissürlerden geçen kimyasal ve alerjenler kronik enflamasyonun başlamasını tetikler. Enflamasyon ile, keratinositlerden salgılanan TSLP ve dendritik hücrelerden salgılanan interlökin-10 (IL-10), Th2 farklılaşmasını başlatır. Bu nedenle, Th2 hücre infiltrasyonu, özellikle de yüzeyinde interlökin-4 (IL-4) ve interlökin-13 (IL-13) bulunduran Th2 hücreleri, akut enfla-

masyon fazında AD'li hastaların deri dokusunda sağlıklı kişilerden fazladır [17].

Akut alevlenme döneminde AD lezyonları kaşıntılı eritem plakları, cilt yüzeyindeki ekskoriasyon alanları ve seröz eksudasyondan oluşur. Dokuda yoğun olarak CD4+ hafıza T hücreleri bulunur. Yüzeyinde interlökin-4 (IL-4), interlökin-5 (IL-5) ve IL-13 mRNA'sı taşıyan Langerhans hücreleri ve dendritik epidermal hücreler sayıca artar. Çevresel alerjenler, kaşınma veya mikrobiyal toksinlerin etkisi ile keratinositler ve enflamatuar hücrelerden çok sayıda sitokin ve kemokin salgılanır. Kemokinlerin etkisi ile monosit, bazofil ve polimorfonükleer hücreler damarlardan deriye doğru göç eder. Böylece, enflamasyon tedavi edilmezse zaman içinde daha da şiddetlenir ve kronikleşir.

Atopik dermatitin kronik fazında, kronik enflamasyona bağlı olarak dokunun yeniden yapılanması sonucunda oluşan likenifiye deri lezyonları görülür. Kronik likenifiye AD lezyonlarında, kalınlaşmış dermatit plakları, artmış çizgilenme, kuru ve fibrotik plaklar görülür. Kronik dermatitte, epidermis dokusu içinde yüzeyinde immünglobulin-E (IgE) almaçları taşıyan Langerhans hücreleri, dendritik hücreler, makrofajlar ve dermal hücreler artmıştır. Akut enflamasyondan farklı olarak kronik enflamasyon döneminde IL-4 ve IL-13 taşıyan hücreler azalmış; onların yerini yüzeyinde IL-5, interlökin-12 (IL-12), granulosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) ve interferon-γ (IFN-γ) almaçları taşıyan mononüklear hücreler almıştır. Kronik safhada da, akut safhada olduğu gibi birçok sitokin ve kemokin salgılanır. Fakat, akut safhadan farklı olarak yoğun kollojen yapımı ve likenifikasyon görülür [15]. Ciltte oluşan dehidratasyon ve süreğen enflamasyon sonucu, ekskoriasyon alanları üzerine *Staphylococcus (S.) aureus* veya *Malessesia (M.) sympodialis* gibi etkenlerin kolonileşmesi kolaylaşır. Bu etkenlerin deride kolonileşmesi, derinin derin tabakalarına yayılan cilt enfeksiyonlarına ve komplikasyonlara yatkınlığa neden olur [1].

## ATOPİK DERMATİT GELİŞİMİNDE ROL ALAN RİSK FAKTÖRLERİ

### a. Genetik Faktörlerin Rolü

Atopik dermatitin gelişiminde ve ağırlığının belirlenmesinde birçok genetik faktörün etkili olduğu bilinmektedir. Çocukların büyük bir kısmında AD diğer atopik hastalıkların bir parçasıdır. Ailesinde AD'li bireyler olan çocuklarda, ailesinde astım veya AR olanlara göre AD gelişme riski daha fazladır [2]. Tek yumurta ikizlerinin birinde AD varsa diğerinde %72-86 sıklığında AD görülürken, çift yumurta ikizlerinde bu oran %21-23'tür. Bugüne kadar, genetik faktörlerden IL-4 gen promotor bölgesindeki -590 C/t ve IL-4 almacının α alt grubunun polimorfizmi, RANTES promotor kısmındaki işlevsel mutasyonunu ve serin proteaz inhibitörlerinden SPINK5 gen mutasyonun AD ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [3,4].

Filaggrin (FLG) mutasyonu, AD'nin oluşumunu etkilemesinin yanı sıra hastalığın ağırlığı ile de ilişkilidir. Epidermal farklılaşma kompleksi (1q21) üzerinde bulunan epidermal bariyer proteinini kodlayan FLG geninde, genin işlevini kaybetmesine neden olan bir mutasyon gelişmesi sonucunda; erken başlangıçlı, ağır ve düzelme eğiliminde olmayan AD tablosu gelişir [5]. Bu hastalarda FLG mutasyonu, IgE antikorlarına karşı otoantikor yapımına neden olur. Diğer taraftan, AD'li hastalarda FLG gen mutasyonu astım ve/veya AR gelişimi için önemli bir risk faktörüdür [6]. Erken yaşlarda başlayan AD'li çocuklarda AD'ye eşlik eden gıda alerjisi ve FLG mutasyonu olması durumunda, bu çocukların ileri yaşlarında kesin olarak astım hastası olacakları gösterilmiştir [7].

Filaggrin geninde meydana gelen mutasyon ile cildin stratum granulozum tabakasında profilaggrin sentezi bozulur. Profilaggrin, sağlıklı kişilerde stratum granulozum tabakasında yapıldıktan sonra parçalara bölünür ve FLG haline gelerek stratum korneum tabakasında bulunan ölü yassılaşmış hücrelerde depolanır. Filaggrin esas olarak, stratum korneum tabakasında keratin iplikçiklerinin yapımını ve lameller cisimcik salınımını düzenler. Tüm bu yapılar

derinin bütünlüğünü ve suyun deri içinde tutulmasını sağlar. Diğer bir deyişle, profilaggrin ve FLG sentezindeki bozulma ile derinin hidrasyonu ve deriye özgü asit yapımı azalır. Bunun sonucunda, deri pH'sı artar, epitelden proteaz salınımı başlar ve kronik enflamasyon gelişir. Dehidratasyon ve cilt kuruluğu ile birlikte kaşınma başlar. Kaşınma ile deri yüzeyinde mikrofissürler oluşur, kimyasallar ve alerjenler bu çatlaklardan derinin derin tabakalarına girerek enflamasyonun ağırlaşmasına neden olur [8].

Atopik marşın gelişiminde de FLG geninin önemli rolünün olduğu düşünülmektedir. Filaggrin geninin işlevini etkileyen mutasyon, keratin yapımını bozarak epidermisin koruyucu ve engelleyici görevini zayıflatır. Astım ve AR'li hastalarda da FLG mutasyonun varlığı gösterilmiştir. Ancak, AD'nin eşlik etmediği hastalarda FLG genindeki mutasyonun astıma neden olduğu gösterilememiştir [9].

**b. Çevresel Etkenlerin Rolü**

Çevresel etkenlerin AD gelişimi ve ağırlığı üzerine etkilerinin olduğu bilinmektedir. Atopik dermatit gelişmiş ülkelerde yaşayanlarda, gelişmekte olan ülkelerde yaşayanlara ve sosyoekonomik düzeyi yüksek olan çekirdek aile çocuklarında, sosyoekonomik düzeyi düşük olan kalabalık aileden gelen çocuklara göre daha sık görülür [10].

Aero-alerjenlerin ve gıda alerjenlerinin AD gelişimi ve seyri üzerindeki etkileri uzun süredir tartışılan bir konudur. Çalışmalar, aero-alerjen duyarlılığının AD gelişimine neden olmadığını ancak, var olan AD kliniğini kötüleştirdiğini düşündürmektedir. Bu nedenle, AD'si olan çocuklara aero-alerjenlerine karşı duyarlılık saptanması, hastalığın seyrinde ve takibinde kliniğe yansıyan bir değişiklik yapmamaktadır. Deri prik testlerinde aero-alerjenlerine karşı duyarlığın gösterilmesi yalnızca ileride astım gelişebilecek çocukların önceden belirlenmesine yardımcı olmaktadır. Bu nedenle, aero-alerjenler ile deri prik testleri yalnızca ebeveynlerinde aero-alerjen duyarlılığı olan ve astım gelişme riskinin yüksek olduğu çocuklar ile AD'ye eşlik eden duyarlı hava yolu hastalığı olanlarda gereklidir [11].

Atopik dermatitin gıda alerjileri ile beraberliği uzun yıllardır bilinen bir gerçektir. Fakat, AD'nin atopi ile nedensellik ilişkisi hala gösterilememiştir. Çünkü, bugüne kadar orta-ağır AD'li hastaların yalnızca 1/3'inde AD ile gıda alerjisi arasında bir ilişki olduğu gösterilebilmiştir [12].

Atopik dermatitli olguların yarısı başta inek sütü, yumurta, yerfıstığı ve buğday olmak üzere bir veya aynı anda birkaç gıdaya karşı duyarlıdır. Bu gıdalardan biri veya birkaçına IgE aracılıklı alerjik yanıt gösterenlerin sıklığı hastane kökenli çalışmalarda %30, toplum kaynaklı çalışmalar da ise yalnızca %5'tir. Tedavisi zor orta-ağır AD'li çocukların ise en az 1/3'inde gıdalara karşı IgE aracılıklı alerjik yanıt görülmektedir [28]. Atopik dermatitli çocuklar, duyarlı oldukları gıda ile temas ettiklerinde genel olarak üç tip alerjik yanıt geliştirirler. Bu yanıtlardan en sık görüleni, ürtikere eşlik eden gastrointestinal/solunum sistemi bulguları veya anafilaksidir. İkincisi, gıda alınımdan saatler veya günler sonra gelişen dermatit lezyonları (tanınması oldukça zordur), üçüncüsü ise akut ürtikerial, solunumsal veya gastrointestinal belirtilerden sonra dermatit lezyonlarında günler süren kötüleşmedir (çoklu yanıt). Alerjik yanıt tipleri uygulanacak olan deri prik testleri, yama testi ve alerjen spesifik IgE ile ayırt edilemez, bu ayırım yalnızca "kontrollü gıda yükleme testleri" ile yapılabilir.

Atopik dermatiti ağırlaştıran diğer etkenlerden olan yün, asit, çözücüler, su ile aşırı temas, hava kirliliği, sigara ve formaldehit cildin koruyucu ve engelleyici görevini azaltır ve ciltte dermatit alevlenmelerine neden olabilirler [13,14].

## ATOPİK DERMATİTTE DERİNİN İNFEKSİYONLARA YATKINLIĞI

Atopik dermatitte doğal bağışıklık sistemdeki bozulma sonucunda cilt enfeksiyonları ve deride bakteri kolonileşmelerine yatkınlık görülür. Atopik dermatitli hastaların kanlarında düzenleyici T hücreleri (T regulatuar, Treg) sağlıklı kişilere oranla artmıştır.

Bu artışta, *S.aureus*'tan salgılanan süperantijenlerin (SAg) ve stafilokokal enterotoksin B'nin (SEB) rolü vardır. *S.aureus*'un, Treg'lerin bağışıklık sistemini baskılayıcı etkilerini engellediği düşünülmektedir. Sonuç olarak, AD'de kanda etkinlikleri kısmen baskılanmış Treg hücre sayısı artarken, bunun aksine deri lezyonlarında Treg sayısı azalır [15].

Ayrıca, interlökin-17 (IL-17) salgılayan yardımcı T17 (T helper 17, Th17) hücrelerinin de AD infeksiyonlarına yatkınlığın artmasında rolü bulunmaktadır. Sağlıklı kişilerde, deride bakteriyel kolonileşmenin artması IL-17 seviyesini arttırmaktadır. Normal koşullarda sağlıklı kişilerde IL-17 artışı da, mikrobiyal çoğalmayı engelleyen bir protein olan insan beta defensin-2'nin (HBD-2) artmasına neden olmaktadır. Fakat, AD'li hastalarda IL-17 artışına rağmen HBD-2 ve insan beta defensin-3'ün (HBD-3) salınımının yeteri kadar olmadığı gösterilmiştir. Bu durum, AD'li hastalarda eşzamanlı olarak IL-4/IL-13 artışı ve HBD-2 ve HBD-3'ün baskılanmasına bağlanmaktadır. Ek olarak, epidermisin bariyer görevindeki bozulma, bakteri çoğalmasını engelleyen peptitlerde azalma, nötrofil göçünde yavaşlama ve Toll-benzeri reseptör (Toll-like receptor, TLR) eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Tüm bu karmaşık ve henüz tam olarak açıklanamamış mekanizmalar, AD'li hastalarda bakteriyel kolonileşmeye yatkınlığın açıklanmasına bir ölçüde ışık tutmaktadır [16].

## ATOPİK DERMATİTİN TANISI

Atopik dermatit tanısının klinik olarak konulabilmesi için bazı ölçütler geliştirilmiştir. Bunlardan en çok bilineni 1980 yılında ortaya konan Hanifin-Rajka ölçütleridir. Sekiz ana ve 23 yardımcı ölçütten oluşur. Uygulamanın zaman alıcı olması nedeni ile günlük yaşamda kullanılabilmesi oldukça zordur [17]. Hanifin-Rajka ölçütlerinin ana ve yardımcı ölçütleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Daha sonra geliştirilen ve 1994 yılından itibaren kullanılmakta olan Williams UK ölçütleri, Hanifin-Rajka ölçütlerinin sadeleştirilmişidir. Williams UK ölçütlerinin günlük yaşamda uygulanması ise oldukça kolaydır. Son 6 aydır devam eden kaşıntılı cilt hastalığına (ana ölçüt) eşlik eden 5 yardımcı ölçütten 3 ve daha fazlasının varlığı ile tanı konur. Yardımcı ölçütler, hastalığın 2 yaşından önce başlaması (4 yaşından küçük çocuklarda bu ölçüt kullanılamaz), eklemlerin iç yüzünde deri tutulumu, kuru cilt yapısı, eşlik eden diğer atopik hastalıkların varlığı (4 yaşından küçük çocuklarda 1. derece akrabalarda atopik hastalık varlığı) ve eklem iç yüzünde tutulum gösteren dermatit olarak tanımlanmıştır [18].

### a. Öykü

Tanı diğer alerjik hastalıklarda olduğu gibi öykü ve fizik bakı ile konur. Atopik dermatit ön tanısı ile gelen bir çocuğu değerlendirirken aileye belirtilerin başlangıç zamanı, lezyonların ilk olarak vücudun neresinde başladığı, neler ile tetiklendiği, ailede alerjik hastalık/atopi varlığı, çocuğun kıyafetsiz iken kaşınıp kaşınmadığı, uyku düzeni ve uykusundan kaşınma nedeniyle uyanıp uyanmadığı sorulmalıdır.

Ek olarak, AD'yi alevlendiren etkenler açısından hayvanlar ile temas, ebeveynlerin sigara kullanımı, mevsimsel değişiklikler, güneş ışınları, sıcaklık değişimleri, terleme, katkı maddesi içeren gıda alımı, fizik aktivite, kozmetikler ve kimyasallar, giysilerin kalitesi ile yakınmaların arasındaki ilişki sorgulanmalıdır [19]. Tüm çabalara rağmen, gerek hastalığın dönem dönem alevlenmeler ile seyretmesi, gerekse tetikleyici etkenlerin alımından hastalığın alevlenmesine kadar geçen zamanın uzun olması (IgE aracılıklı alerjik yanıta göre) nedeni ile tetikleyici etkenlerin ortaya çıkarılması çoğu zaman oldukça zordur [20].

Atopik dermatite eşlik edebilecek bağışıklık yetmezliği veya diğer eşlik edebilecek hastalıklar açısından büyüme gelişme geriliği, tekrarlayan infeksiyonlar, kronik ishal-kusma, hışıltı atakları, gece veya fiziksel aktivite sırasında öksürük/nefes darlığı, hapşırık, gözlerde kaşıntı-sulanma, burun tıkanıklığı ve kaşıntının varlığı sorgulanmalıdır [19].

### b. Fizik bakı

Fizik bakıda, değerlendirilmesi gereken bulgular

eritem, ödem/papulasyon, sulanma/kabuklanma, ekskoriasyon, likenifikasyon ve cilt kuruluğudur. Eritem, cildin kızarıklığıdır. Koyu renkli cilde sahip olan çocuklarda değerlendirmesi kısmen zor olabilir. Ödem ve papulasyon akut kızarık cilt lezyonlarının yüzeyden kabarıklığını ve dokunulduğunda ele gelebilir olduğunu belirtmek için kullanılan bir terimdir. Sulanma ve kabuklanma epidermal ödem nedeniyle sıvının doku dışına sızmasını (eksudasyon) ve lezyonda derin çatlakların arasında dehidratasyon derecesi ile uyumlu olarak kabuklanma olduğunu belirtir. Sızıntı alanı geniş ise hastalarda serum albumin düzeylerine bakılması uygun olur. Ekskoriasyon, kronik kaşıntı sonucunda görülen yüzeyel cilt lezyonlarıdır. Likenifikasyon, kronik AD lezyonlarında görülen epidermal kalınlaşmaya verilen isimdir. Kalınlaşmış cilt yüzeyi baklava dilimi şeklinde parlak çizgiler ile bölünmüştür. Yüzey gri-kahverengi renktedir. Bu lezyonlar AD'nin başlangıcından sonra en az 2 yılda gelişir. Yaygın cilt kuruluğu, AD'de olmazsa olmaz bir bulgudur. Cilt sağlıklı görünse bile yaygın cilt kuruluğu AD'li tüm hastalarda görülür. Hastanın cildine dokunmak ve cildin nemlenme durumunu anlamak bu nedenle oldukça önemlidir. Atopik dermatite ait akut lezyon görülmediği zamanlarda bile vücutta çoğu zaman kaşıntı ve bazen kaşıntı sonrasında tırnak izleri ve ekskoriasyon alanları vardır. Kol ve bacaklarda cilt çatlaklarının gelişmesi, cilt kuruluğu sonucunda oluşur. Sütçocukları ve küçük çocuklarda yanaklarda, kol ve bacakların dış yüzeylerinde dermatit bulguları görülürken, yaş arttıkça AD lezyonları eklemlerin iç yüzünde kendini gösterir [21]. Filaggrin mutasyonu saptanan hastalarda diğer cilt bulgularına ek olarak avuç içlerinde çizgilenmede (hiperlinearite) artış klinik tabloya eşlik eder. Kaşıntıya bağlı gece uykusuzluğu, yorgunluk, dikkat dağınıklığı ve psikosomatik rahatsızlıklar da hastalığa eşlik edebilir [20].

**c. Tanısal testler**

Tanıda yararı kesin olarak gösterilmiş herhangi bir laboratuvar belirteci yoktur. Total veya spesifik IgE'de artış ve deri prik testinde alerjen duyarlılığının gösterilmesi yalnızca "dış etkenlere" ve "iç etkenlere" bağlı gelişen AD'nin birbirinden ayrılmasında yarar sağlar. Alerjen spesifik IgE, AD'li çocuklarda gerek aero-alerjenlere gerekse gıda alerjenlerine duyarlılığı öngörmede yardımcıdır. Ancak, ne AD tanısı ne de AD'nin ağırlığı hakkında fikir vermemektedir [20].

Yapılan deneysel çalışmalarda, çözünebilen E-selektinin [22] ve timus ve aktivasyon-düzenleyici kemokinin (thymus and activation-regulated chemokine, TARC) [23] AD'nin ağırlığı ile orantılı olarak serumda arttığı ve cilde uygulanan kortikosteroid kullanımı ile seviyesinin düştüğü gösterilmiştir. Gelecekte bu tetkiklerin AD tanı ve takibinde kullanabileceği umut edilmekte, bu konuda devam etmekte olan çalışmaların sonuçları beklenmektedir [22].

## ATOPİK DERMATİTİN AĞIRLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Atopik dermatitin ağırlığının değerlendirilmesinde kullanılan birçok test vardır. Bu testlerden en iyi bilinenler "Severity Scoring of Atopic Dermatitis Index (SCORAD)", "Patient-Oriented Dermatit Measure (POEM)", "Eczema Area and Severity Index (EASI)" ve "Tree Item Severity (TIS)" skorlamasıdır. Bu testlerden SCORAD yaygın kullanılan, iyi uyarlanmış, nesnel ve öznel değerlendirmeleri birlikte içeren bir testtir. Eczema Area and Severity Index, semptomların doktor tarafından nesnel olarak değerlendirildiği bir testtir. Eczema Area and Severity Index'in uygulaması kolaydır ve SCORAD gibi iyi uyarlanmış bir değerlendirme metodudur. Temelde 4 vücut bölgesinde (baş/boyun, kollar, gövde ve bacaklar) 4 belirteç (kızarıklık, kalınlaşma, kaşıntı izleri ve ödem) değerlendirilir. Patient-Oriented Dermatit Measure hasta ve yakınları tarafından ifade edilen belirtilerin değerlendirildiği bir testtir, bu nedenle güvenilirliği tartışmalıdır. Tree Item Severity ise AD'nin ağırlığını değerlendiren en basit skorlama yöntemidir. Bu testte, AD'ye ait kızarıklık, şişlik ve

yüzeyel cilt lezyonu değerlendirilir. Tek sorun, vücut yüzey alanın değerlendirilememesidir. Eğer test geliştirilerek vücut yüzey alanı da skorlamaya katılırsa günlük uygulamada kullanılabilecek en uygun yöntem TIS gibi gözükmektedir [20]. Halen en yaygın kullanılan ve güvenilir olan SCORAD testidir.

SCORAD değerlendirmesinde nesnel (A ve B verileri) ve öznel (C verileri) veriler birlikte değerlendirilir ve bir hesaplama yöntemi kullanılır.

A. Lezyonların yayılımının derecelendirilmesi 9'lar kuralına göre yapılmalıdır. Vücut ön ve arka yüze bölündükten sonra her bir yüzey 9'un katlarına bölünür. Eller ve genital bölgeye birer puan verilir. Böylece lezyonların vücutta tuttuğu alan yüzde olarak hesaplanabilir.

B. Doktor tarafından değerlendirilen nesnel bulgular sırasıyla 1. Eritem 2. ödem/papulasyon 3. sulanma/kabuklanma 4. Ekskoriasyon 5. Likenifikasyon 6. kuruluktur. Her bir belirteç 0-3 arasında (0=yok; 1=hafif; 2=orta; 3= ağır) derecelendirilir. Değerlendirme yapılırken en kötü cilt lezyonlarından ziyade ortalama ağırlıktaki lezyonlar seçilmelidir. Aynı alan 2 veya daha fazla kez değerlendirilmeye alınabilir.

C. Hasta tarafından öznel olarak değerlendirilen belirteçler kaşıntı ve uyku bozukluğudur. Yedi yaşından büyük çocuklar son 3 gün/geceki şikayetlerinin ağırlığına göre 0-10 arasında bir değerlendirme yapar.

Sonuçta tüm sayısal veri A/5+7B/2+C ile hesaplanır. Skor <25 ise AD hafif; 25 < ve <40 ise orta; >40 ise ağırdır (24).

## ATOPİK DERMATİTİN AYIRICI TANISI

Atopik dermatitin ayırıcı tanısında en sık olarak sebaroik dermatit, sonrasında uyuz (scabies) ve sedef hastalığı görülür. Sebaroik dermatitte, lezyonlar 6 haftadan önce başlar ve sıklıkla aksilla ve perineyi tutar. Uyuzda lezyonlar akut başlangıçlı, sınırlı ve sıklıkla aksilla, inguinal ve genital bölgededir. Bazı olgularda el ayası ve ayak tabanlarında veziküller ve tüneller dikkatli araştırılırsa görülebilir. Diğer dermatitlerden farklı olarak uyuzda yüzde tutulum olmaz. Sedef hastalığında ise, vücutta gümüş renkli pullanma ve altında eritem plakları vardır. Ancak, sütçocukluğu döneminde yanaklardaki keskin sınırlı kızarıklığın eşlik ettiği cilt plaklarına gümüş rengi pullanma eşlik etmeyebilir; bu da tanıyı zorlaştırır.

Ağır ve tedaviye yanıt vermeyen olgularda beslenme yetersizliğine bağlı çinko eksikliği (akrodermatitis enteropatika), fenilketonüri, Wiskott-Aldrich Sendromu, Omenn Sendromu, Netherton Sendromu, Shwachman-Diamond Sendromu, gamaglobulin eksiklikleri, Ataksi-Telenjektazi, histiyositik hastalıklar ve T hücreli lenfoma (sıklıkla erişkinlerde) düşünülmesi gereken diğer hastalıklardır [25].

## ATOPİK DERMATİTİN KOMPLİKASYONLARI

Atopik dermatitin komplikasyonlarından en iyi bilinenler ciltte bakteriyel kolonileşme ve cilt infeksiyonlarıdır. Dermatitis herpetiformis, Streptokok ve M. sympodialis enfeksiyonları, molluscum contagiasum, dermatitis vaccinatum ve eritroderma diğer bilinen komplikasyonlardır [26].

### 1. Deride *S.aureus* kolonileşmesi:

Atopik dermatitli hastalarda *S.aureus* aktif lezyonların %90'ında, sağlıklı görünen cildin de %60'ında bulunur. Kolonileşmenin yoğunluğu kliniğin ağırlığı ile orantılıdır. *S.aureus* süperantijenleri T hücre ve bazofillerde uyarıya neden olarak kronik enflamasyonu başlatır [27].

Kolonileşmenin oluşum mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Deriye sınırlı immun yetmezlik sonucu olduğu düşünülmektedir. "*S.aureus* süperantijeni" olarak tanımlanan toksinlerin makrofaj ve T hücreleri uyardığı düşünülmektedir. Birçok AD'li hastada Stafilokok süperantijenlere karşı spesifik IgE yanıtı saptanmış ve süperantijen miktarının hastalığın ağırlığı ile uyumlu olduğu gösterilmiştir. Kronik kolonileşmenin, alerjen veya kimyasal maddeler gibi

tetikleyici etkenlerin deriye verdikleri hasarı kolaylaştırdığı ve durumun hastalığın sık alevlenmesine neden olduğu düşünülmektedir [27].

Derinin koruyucu bütünlüğünü sağlamaya yönelik tedavilerden olan cildin neminin korunması, alerjen ve kimyasallardan kaçınma, kaşıntı ve psikolojik stresin azaltılması deriye sınırlı bağışıklık sistemindeki bozulmaları kısmen düzeltmektedir.

Cochrane meta-analizine göre, AD'li hastalarda bakteri kolonileşmesinin giderilmesinde antibiyotik tedavilerinin etkili olduğu gösterilememiştir [28]. Hastaların topikal veya sistemik antibiyotikler ile tedavi edilmelerinin hemen sonrasında, çoğunlukla ciltte bakteri kolonileşmesi tekrarlar. Ancak, ağır olgularda kliniğin hafifletilmesi için Stafilokoklara özgü topikal veya sistemik antibiyotikler kısa süreli (en fazla 14 gün) kullanılabilir. Antibiyotik tedavilerinden ziyade topikal steroidler ve kalsinörin inhibitörleri *S.aureus* kolonileşmesini azaltmaktadır [29].

"Proaktif tedavi" alevlenme dönemleri dışında düzenli olarak haftada 2 kez normal görünümlü cilde topikal enflamasyon azaltıcı tedavi uygulamasıdır. Proaktif tedavi ile ciltte bakteri kolonileşmesinin büyük ölçüde azaldığı, bazı olgularda da tamamen düzeldiği gösterilmiştir. Aynı zamanda, proaktif tedavi AD alevlenme sıklığında ve topikal steroid kullanımında azalmayı sağlar. Bu tedavi yöntemi ile *S.aureus* kolonileşmesinin engellenmesi ve hafif düzeyde olan süregen enflamasyonun kontrol edilmesi amaçlanır [30].

Aralıklı yüksek doz intravenöz immunglobulin G (IVIG) tedavisi, ciltte bakteri kolonileşmesinin engellenmesi için denenmekte olan bir diğer tedavi seçeneğidir. İntravenöz immunglobulin G ile, bakteri ve bakterilerden salgılanan toksinlerin etkisiz hale getirilmesi ve T hücrelerin baskılanması amaçlanmaktadır. Ancak, bu konuda kontrollü çalışmalar yoktur ve diğer mevcut çalışmalar az sayıda hasta içermektedir. Tüm bu nedenlerle, ortaya çıkan çelişkili sonuçlar net bir fikir birliğine ulaşılmasını engellemektedir [31].

Atopik dermatitli hastaların bir kısmında metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) kolonizasyonu görülebilir. Metisiline dirençli *S.aureus*, *S.aureus*'a etkili antibiyotiklerin uzun süre kullanılması ile çoğunlukla tedavi edilebilir. Metisiline dirençli *S.aureus*'un çoğu trimetoprim-sulfometaksazol ve tetrasiklinlere duyarlıdır. Rifampisin diğer antibakteriyel tedavilere eklenebilir ancak tek başına *S.aureus* enfeksiyonun tedavisinde kullanılmamalıdır. Diğer tedavi seçenekleri olan vankomisin, florokinolonlar, karbapenemler ve linezolid hastaların yaşına ve klinik durumlarının ağırlığına göre seçilmelidir. Metisiline dirençli *S. aureus* ile gelişen cilt apseleri mutlaka drene edilmelidir [32].

**2. İnvazif *S.aureus* infeksiyonu**

İnvazif *S.aureus* infeksiyonu ağır AD'li hastalarda her zaman gelişebilir. Nedeni bilinmeyen ateş, cilde sınırlı ağrı ve ısı artışı varsa mutlaka *S.aureus* infeksiyonlarından şüphelenilmelidir. Küçük çocuklarda ve erken tedavi başlanmayan çocuklarda tablo sepsise ilerleyebilir. İnvazif *S.aureus* infeksiyonunun tedavisi her zaman sistemik antibiyotikler ile olmalıdır. Ampirik antibiyotik tedavisi MRSA'yı kapsamalıdır. Fluktasyon veren apse gelişmişse drenaj yapılmalı, selülit gelişmişse de intravenöz antibiyotik tedavisi başlanmalıdır [33].

Atopik dermatitli çocuklarda Streptokok infeksiyonlarına diğer komplikasyonlara göre çok daha sık rastlanır. Streptokoklar genel olarak impetigoya neden olur. Sıklıkla, püstül, bal rengi kabuklanmış papüller görülürken, ender olarak da apse veya selülit gelişir. Cilt infeksiyonlarının sepsis, endokardit, septik artrit ve osteomiyelite ilerleme riski nedeniyle iyi tedavi edilmeleri gerekmektedir [33].

**3. Dermatitis Herpetiformis (Egzema herpeticum)**

Atopik dermatit yaygın viral infeksiyonlara yatkınlık yapar. Dermatitis herpetiformis atopik dermatitin en ciddi komplikasyonudur. Dermatitis herpetiformis, Herpes Simpleks virus-1 (HSV-1) veya ender olarak Herpes Simpleks virus-2 (HSV-2)'nin (%10-20) neden olduğu yaşamı tehdit edebilen bir cilt

infeksiyonudur. Dermatitis herpetiformis için risk faktörleri AD'in erken yaşta başlaması, ağır ve tedavi edilmemiş AD varlığı, baş ve boyun dermatiti, önceden geçirilmiş dermatitis herpetiformis veya HSV infeksiyonu, yüksek total serum IgE ve diğer alerjen duyarlılıkları ile *M. sympodialis* infeksiyonlarıdır [34]. Topikal kortikosteroid kullanımı dermatitis herpetiformis için bir risk faktörü değildir. Dermatitis herpetiformis infeksiyonu geçiren AD'li hastalarda infeksiyon geçirmeyenlere göre daha yoğun Th2 yanıtı, Stafilokokal toksinlere karşı artmış duyarlılık ve sık *S.aureus* infeksiyonu saptanmıştır [35].

Dermatitis herpetiformiste lezyonların ortasında küçük bir çukurluk bulunur. Lezyonlar küme oluşturmaya, kanamaya ve kabuklanma eğilimlidir. Antibiyotik tedavisine dirençli zımba ile delinmiş gibi erozyonlar, veziküller ve enfekte cilt alanları görüldüğünde bu lezyonlardan HSV için polimeraz zincir reaksiyonu (polymerase chain reaction, PCR) viral kültür veya Tzank yayması yapılmalıdır. HSV lezyonları üzerine bakteri infeksiyonları eklendiğinde ise yanlışlıkla lezyonlar impetigoyu düşündürebilir [36].

Hafif infeksiyonlarda oral, yaygın infeksiyon varlığında veya hasta toksik görünümlü ise zaman kaybetmeden intravenöz asiklovir verilmelidir [34]. Göz çevresindeki lezyonlar uzman bir göz doktoru tarafından değerlendirilmeli, menenjit şüphesi varsa da lomber ponksiyon yapılmalıdır. Tekrarlayan HSV atakları olan hastalara da antiviral profilaksi başlanmalıdır [37].

**4. Egzema vaccinatum:**

Egzema vaccinatum, AD'li hastalarda suçiçeği enfeksiyonu ve suçiçeği aşısında bulunan canlı Vaccinia virüsü ile temas sonrasında görülen yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur. Atopik dermatitli hastalardan alınan doku örneklerine Vaccinia virüsü ekildiğinde viral replikasyonun sağlıklı kontrollere göre çok daha hızlı olduğu gösterilmiştir. Atopik hastalarda Th2 yanıtına bağlı olarak artan IL-4 ve IL-13 seviyelerinin antiviral etkinliği olan cathelicidini (LL-37) azalttığı ve böylece viral infeksiyonlara yatkınlığı arttırdığı düşünülmektedir. Bu konudaki bilinmezlikleri açıklayacak çalışmalar devam etmektedir [35].

Ağır AD'li hastalarda suçiçeği aşılaması sonrasında lokal veya yaygın vesiküler döküntü gelişir. Cilt infeksiyonuna ateş, yüz veya supraglottik alanda ödem eşlik eder. Bu açıdan ağır AD tanısı ile takip edilen çocuklara suçiçeği aşılaması yapılmamalıdır. Yine, AD alevlenmesi olan aşısız çocukların yakınındaki kişilere de aynı nedenle canlı suçiçeği aşısı uygulanmamalıdır [38].

**5. Eritroderma:**

Eritroderma, atopik dermatitin ender ve yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur. Vücut yüzeyinin %80'ninden fazlasında eritem ve soyulma görülür. Vücut ısısında dengesizlik, hipoproteinemi, hipovolemi, hipernatremi ve kalp yetmezliği tabloya eşlik edebilir. Olguların büyük bir kısmında *S.aureus* infeksiyonu saptanır. Laboratuvar parametrelerinde ise IgE yüksekliği ve eozinofili vardır. Eritroderma şüphesi olan hastalar mutlaka hastaneye yatırılmalıdır. Tedavide sıvı elektrolit dengesi korunmaya çalışılmalı ve intravenöz antibiyotik tedavisi zaman kaybetmeden başlanmalıdır [33].

**6. *M.sypmpodialis* infeksiyonları:**

Mantar infeksiyonları da AD'de kronik infeksiyonlara neden olur. Baş ve boyun dermatiti olan hastalarda *M.sypmpodialis*'e karşı IgE tipi antikorlar saptanmıştır. Bu hastalarda topikal kortikosteroidler altta yatan enflamasyonun kontrol altına alınmasını sağladıkları için, topikal veya sistemik antimikotiklerden daha yararlıdır [39].

**7. Molluscum contagiosum (Molluscum dermatitis)**

Molluscum contagiosum, AD'li hastalarda daha yaygın ve ağır seyreder. Yaygın ve tedaviye dirençli *M.contagiosum* infeksiyonu olan AD'li hastalar, hiper IgE sendromu açısından tetkik edilmeli ve sistemik antiviral ilaçlar ile tedavi edilmelidir [33].

## SONUÇ

Atopik dermatit, özellikle çocukluk çağında son yıllarda sıklığı giderek artan kronik bir deri hastalığıdır. Hastalık genel bir iyilik hali ve sık yineleyen alevlenmeler ile seyreder. Cildin sağlıklı göründüğü zamanlarda bile kronik bir deri enflamasyonu devamlı vardır. Hastalığın adının AD olmasına karşın, atopi olguların yalnızca 1/3'inde görülür. Hastalığın tanısı öykü ve fizik muayene ile konur; tanıda laboratuvar tetkikleri çok da yardımcı değildir. Hastalığın ağırlığının değerlendirilmesi hem tedavi yaklaşımı hem de ileride gelişebilecek morbiditelerin öngörülmesi için önemlidir. Atopik dermatite eşlik eden FLG mutasyonu, hışıltı atakları ve gıda alerjisi olması durumunda bu çocuklarda ileride astım görülme riski yüksektir. Alerji testleri gıda alerjisi düşünülen, hışıltı atakları olan ve ailesinde atopi öyküsü olan yüksek riskli çocuklarda önerilmelidir. Atopik dermatitin ayırıcı tanısında başta bağışıklık yetmezliği olmak üzere birçok sistemik hastalık düşünülmelidir. Tüm bu nedenlerle, AD dikkatli bir biçimde değerlendirilmeli ve hastalık iyi tedavi edilmelidir. Aksi takdirde, ölümcül sonuçlanabilen cilt infeksiyonları ile invazif infeksiyonlar gelişebilir.

## KAYNAKLAR


1. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1045-60. http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04635.x PMid:22805051
2. Cookson WO, Moffatt MF. The genetics of atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:383-7. http://dx.doi.org/10.1097/00130832-200210000-00003 PMid:12582320
3. Kato A, Fukai K, Oiso N, Hosomi N, Murakami T, Ishii M. Association of SPINK5 gene polymorphisms with atopic dermatitis in the Japanese population. *Br J Dermatol* 2003;148:665-9. http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05243.x PMid:12752122
4. Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2004;113:651-7. PMid:14991059 PMCid:351324
5. Barker JN, Palmer CN, Zhao Y, Liao H, Hull PR, Lee SP, et al. Null mutations in the filaggrin gene (FLG) determine major susceptibility to early-onset atopic dermatitis that persists into adulthood. *J Invest Dermatol* 2007;127:564-7. http://dx.doi.org/10.1038/sj.jid.5700587 PMid:16990802
6. Weidinger S, Rodriguez E, Stahl C, Wagenpfeil S, Klopp N, Illig T, et al. Filaggrin mutations strongly predispose to early-onset and extrinsic atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007;127:724-6. http://dx.doi.org/10.1038/sj.jid.5700630 PMid:17096018
7. Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ, Campbell LE, Zhao Y, Liao H, et al. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:661-7. http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.01.031 PMid:21377035 PMCid:3081065
8. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med* 2011;365:1315-27. http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1011040 PMid:21991953
9. Gao PS, Rafaels NM, Hand T, Murray T, Boguniewicz M, Hata T, et al. Filaggrin mutations that confer risk of atopic dermatitis confer greater risk for eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:507-13, 513.
10. Laughter D, Istvan JA, Tofte SJ, Hanifin JM. The prevalence of atopic dermatitis in Oregon schoolchildren. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:649-55. http://dx.doi.org/10.1067/mjd.2000.107773 PMid:11004621
11. Caubet JC, Eigenmann PA. Allergic triggers in atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010;30:289-307. http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2010.06.002 PMid:20670814
12. Sampson HA. The evaluation and management of food allergy in atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003;21:183-92. http://dx.doi.org/10.1016/S0738-081X(02)00363-2
13. Muche-Borowski C, Kopp M, Reese I, Sitter H, Werfel T, Schafer T. Allergy prevention. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8:718-24. PMid:19878402
14. Kramer U, Lemmen CH, Behrendt H, Link E, Schafer T, Gostomzyk J, et al. The effect of environmental tobacco smoke on eczema and allergic sensitization in children. *Br J Dermatol* 2004;150:111-8. http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2004.05710.x PMid:14746624
15. Cardona ID, Goleva E, Ou LS, Leung DY. Staphylococcal enterotoxin B inhibits regulatory T cells by inducing glucocorticoid-induced TNF receptor-related protein ligand on monocytes. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:688-95. http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2005.11.037 PMid:16522472
16. He R, Kim HY, Yoon J, Oyoshi MK, MacGinnitie A, Goya S, et al. Exaggerated IL-17 response to epicutaneous sensitization mediates airway inflammation in the absence of IL-4 and IL-13. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:761-70. http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.040 PMid:19815118 PMCid:2895457
17. Rudzki E, Samochocki Z, Rebandel P, Saciuk E, Galecki W, Raczka A, et al. Frequency and significance of the major and minor features of Hanifin and Rajka among patients with atopic dermatitis. *Dermatology* 1994;189:41-6. http://dx.doi.org/10.1159/000246781

PMid:8003784
18. Williams HC, Burney PG, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Hunter JJ, et al. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994;131:383-96. http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.1994.tb08530.x PMid:7918015
19. Baron SE, Cohen SN, Archer CB. Guidance on the diagnosis and clinical management of atopic eczema. *Clin Exp Dermatol* 2012;37(Suppl 1):7-12. http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2230.2012.04336.x PMid:22486763
20. de Bruin Weller MS, Knulst AC, Meijer Y, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG. Evaluation of the child with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2012;42:352-62. http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03899.x PMid:22093041
21. Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2004;113:651-7. PMid:14991059 PMCid:351324
22. Gutgesell C, Heise S, Seubert A, Stichtenoth DO, Frolich JC, Neumann C. Comparison of different activity parameters in atopic dermatitis: correlation with clinical scores. *Br J Dermatol* 2002;147:914-9. http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2133.2002.04938.x PMid:12410700
23. Hijnen D, De Bruin-Weller M, Oosting B, Lebre C, De JE, Bruijnzeel-Koomen C, et al. Serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC) and cutaneous T cell- attracting chemokine (CTACK) levels in allergic diseases: TARC and CTACK are disease-specific markers for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:334-40. http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2003.12.007 PMid:14767451
24. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1993;186:23-31. http://dx.doi.org/10.1159/000247298 PMid:8435513
25. de Bruin Weller MS, Knulst AC, Meijer Y, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG. Evaluation of the child with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2012;42:352-62. http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03899.x PMid:22093041
26. Darsow U, Wollenberg A, Simon D, Taieb A, Werfel T, Oranje A, et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:317-28. http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03415.x PMid:19732254
27. Leung AD, Schiltz AM, Hall CF, Liu AH. Severe atopic dermatitis is associated with a high burden of environmental Staphylococcus aureus. *Clin Exp Allergy* 2008;38:789-93. http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.02964.x PMid:18341620
28. Bath-Hextall FJ, Birnie AJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Interventions to reduce Staphylococcus aureus in the management of atopic eczema: an updated Cochrane review. *Br J Dermatol* 2011;164:228. http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.10078.x PMid:20874857
29. Niebuhr M, Werfel T. Innate immunity, allergy and atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:463-8. http://dx.doi.org/10.1097/ACI.0b013e32833e3163 PMid:20720487
30. Schmitt J, von KL, Svensson A, Apfelbacher C. Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2011;164:415-28. http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.10030.x PMid:20819086
31. Jolles S. A review of high-dose intravenous immunoglobulin treatment for atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:3-7. http://dx.doi.org/10.1046/j.0307-6938.2001.00955.x PMid:11952659
32. Lee MC, Rios AM, Aten MF, Mejias A, Cavuoti D, McCracken GH, et al. Management and outcome of children with skin and soft tissue abscesses caused by community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:123-7. http://dx.doi.org/10.1097/01.inf.0000109288.06912.21 PMid:14872177
33. Cathcart SD, Theos A. Inpatient management of atopic dermatitis. *Dermatol Ther* 2011;24:249-55. http://dx.doi.org/10.1111/j.1529-8019.2011.01400.x PMid:21410614
34. Wollenberg A, Zoch C, Wetzel S, Plewig G, Przybilla B. Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum: a retrospective analysis of 100 cases. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:198-205. http://dx.doi.org/10.1067/S0190-9622(03)00896-X
35. Engler RJ, Kenner J, Leung DY. Smallpox vaccination: Risk considerations for patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:357-65. http://dx.doi.org/10.1067/mai.2002.128052 PMid:12209080
36. Bork K, Brauninger W. Increasing incidence of eczema herpeticum: analysis of seventy-five cases. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:1024-9. http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622(88)70267-4
37. Wetzel S, Wollenberg A. Eczema herpeticatum. *Hautarzt* 2004;55:646-52. http://dx.doi.org/10.1007/s00105-004-0744-1 PMid:15150652
38. Reed JL, Scott DE, Bray M. Eczema vaccinatum. *Clin Infect Dis* 2012;54:832-40. http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir952 PMid:22291103
39. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:152-69. http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2006.03.045 PMid:16815151

*İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2013; 3(1):12-17*
doi:10.5222/buchd.2013.012

**Derleme**

# Çocukluk çağında kronik konstipasyonun etiyoloji ve patogenezi

# Etiology and pathogenesis of chronic constipation in childhood

**Maşallah BARAN[1], Kayı ELİAÇIK[2]**

*[1]İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bölümü, İzmir*
*[2]İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir*

**ÖZET**

**Konstipasyon birçok faktörün rol aldığı kompleks bir fenomendir. Hormonal faktörlerdeki değişiklikler konstipasyonun fizyolojik mekanizmalarında değişikliğe neden olmaktadır. Konstipasyonlu hastalar çocuk polikliniklerine başvuran hastalar içerisinde önemli bir yer tutmaktadır. Çocukluk döneminde konstipasyonun %95'i fonksiyonel olup, çoğu hastada altta yatan organik bir neden saptanmaz. Fonksiyonel konstipasyonun neden kaynaklandığı henüz açık değildir. Olguların bazılarında intestinal nöropati veya myopatinin etiyolojide rol aldığı ileri sürülmektedir. Genetik faktörler ile ilgili bilgiler yetersizdir. Etiyoloji ve patogenezde birçok etken söz konusudur. Bu derlemede bu etkenler üzerinde durulmuştur.**

**Anahtar kelimeler:** Konstipasyon, etiyoloji, patogenez, çocukluk çağı

**ABSTRACT**

**Constipation is a complex phenomenon involving several factors. Changes in hormonal factors lead to changes in the physiological mechanisms of constipation. Children with constipation occupy an important place among patients attending outpatient clinics. Ninety-five percent of childhood period constipation is functional, and no underlying organic cause is determined in the majority of cases. The origins of functional constipation are still unclear. Intestinal neuropathy or myopathy has been suggested as playing a role in some cases. Sufficient data regarding genetic factors are lacking. There are several factors in etiology and pathogenesis. This review has evaluated these factors.**

**Key words:** Constipation, etiology, pathogenesis, childhood

**Alındığı tarih:** 28.08.2012
**Kabul tarihi:** 02.12.2012

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Maşallah Baran, İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bölümü, Yenişehir-Konak-İzmir
**e-mail:** baran19712002@yahoo.com

Kronik kabızlık en az iki ay süreyle sert ve ağrılı dışkılama ile birlikte dışkılama sıklığının haftada üçten az olması olarak tanımlanmaktadır. Kabızlık çocuk poliklinik başvurularının %3'ünü, çocuk gastroenteroloji poliklinik başvurularının ise %25'ini oluşturmaktadır [(1-3)]. Çocuklarda kabızlık sıklığı %0,7 ile %29,6 arasında değişmektedir [(4-6)]. Ülkemizde ise bölgesel veriler bulunmakta olup İnan ve ark.'nın [(3)] İstanbul ve çevresinde yaptığı bir çalışmada okul çocuklarında kabızlık sıklığı %7,2 saptanmış ve bu oranın cinsiyete göre değişiklik göstermediği tespit edilmiştir.

Tanıda öykü en önemli basamaktır. Ancak ebeveynler sert ve ağrılı dışkılamayı her zaman iyi tarif edemeyebilirler. Tanı için dışkılama sıklığı, dışkı tutma isteği, rektumda dışkı kitlesi varlığını ve dışkı şeklini sorgulayan Roma III kriterleri geliştirilmiştir. Ayrıca görsel dışkı şekli sorgulaması olan Bristol skalası da kullanılabilir. Kabızlığı olan hastalarda fizik bakı tamamen normal olabileceği gibi karın muayenesinde distansiyon gözlenebilir, fekalom ele gelebilir. Anal muayenede fissür, deri katlantısı (skin tag) ve hemoroid saptanabilir. Rektal tuşe, çocuklarda anksiyete yaratması nedeniyle sık başvurulan bir

muayene yöntemi değildir [6].

Literatürde fonksiyonel kabızlıklı çocukların 1/3'ünde erişkin dönemde de şikayetlerin devam ettiği bildirilmektedir [7]. Fonksiyonel kabızlık olgularının az bir kısmında, intestinal nöropati veya myopatinin etiyolojide rol aldığı düşünülmekte ve bu vakaların geleneksel tedavilere iyi yanıt vermediği görülmektedir [8].

Kabızlık ile başvuran çocuklarda durumun %95 oranında fonksiyonel olduğu ve etiyolojide organik bir neden bulunmadığı tespit edilmiştir. Kabızlık etiyolojisi hala net değildir. Tüm kabızlığı olan olgularda nedene yönelik olarak anatomik, genetik, alerjik, hücresel-humoral faktörler, kolonik motor aktivite bozukluğu ve alışkanlıklar gibi birçok etken göz önünde bulundurulmalıdır [6,9] (Tablo 1). Bu yazıda etiyoloji ve patogenezde yer alan faktörler gözden geçirilmiştir.

**Tablo 1. Organik nedenler.**

| | |
|---|---|
| **Anatomik malformasyonlar** | **Anormal karın kasları** |
| İmperfore anüs | Prune-Belly Sendromu |
| Anal stenoz | Gastroşizis |
| Ön yerleşimli anüs | Down Sendromu |
| Pelvik kitle (sakral teratom) | **Bağ dokusu hastalıkları** |
| **Metabolik ve gastrointestinal** | Skleroderma |
| Hipotiroidi | Sistemik lupus eritematozus |
| Hiperkalsemi | Ehlers-Danlos Sendromu |
| Hipokalemi | **İlaçlar** |
| Kistik fibrozis | Opiatlar |
| Diyabetes mellitus | Fenobarbital |
| Çölyak hastalığı | Vinkristin |
| **Nöropatik durumlar** | Antiasidler |
| Spinal kord bozuklukları | Antihipertansifler |
| Spinal kord travması | Antikolinerjikler |
| Nörofibromatozis | Antidepresanlar |
| Statik ansefalopati | Sempatomimetikler |
| Gerilmiş kord sendromu | **Diğer** |
| **İntestinal sinir veya kas bozuklukları** | Ağır metal zehirlenmesi (kurşun) |
| | D vitamini entoksikasyonu |
| Hirschprung hastalığı | Botulismus |
| Visseral miyopatiler | İnek sütü proteini intoleransı |
| İntestinal nöronal displazi | Herediter sendromlar |
| Visseral nöropatiler | |

### Anatomi ve kabızlık ilişkisi

Anal kanal yerleşim anomalileri kabızlıkla başvurabilir. Anterior yerleşimli anüs defekasyon güçlüğü yaratabildiğinden fizik muayenede dikkat edilmelidir. İmperfore anüs ise ciddi bir malformasyondur ve doğumdan hemen sonra bulgu verir. İmperfore anüs nedeniyle cerrahi tedavi gören hastaların uzun dönem kabızlık ve dışkı kaçırma şikayetleri devam edebilir. Yine bu olgular VACTERL anomalisi (Vertebra, Anal, Kardiyak, Trakeo-özofageal fistül, Renal ve Ekstremite anomalileri) açısından taranmalıdır [10].

Fizik muayenede anal sulkusun gözlenmemesi, zayıf gelişmiş gluteal kaslar ve gluteal yarıklanma, radyolojik olarak sakrumun anormal saptanması anal fistül ve kronik kabızlık ile ilişkili olabilir [10].

Pelvik preganglionik efferent parasempatik sinirlerin gövdesi sakral spinal kordda bulunmaktadır. Spinal aksonlar ventral S2-S4 seviyesinden ayrılmaktadırlar. Pelvik ve hipogastrik pleksus yoluyla rektum inervasyonu sağlanmaktadır. İnsanlarda pelvik sinir yaralanmalarında oluşabilecek kolon motor aktivite değişiklikleri tablo 2'de gösterilmiştir [8]. Spina bifida ve meningomyelosel gibi nöral tüp defektleri motor ve sensörial bozukluklara yol açabilir. Bu hastalarda rekto-anal inhibitör refleks korunmuş olup defekasyon hissi yoktur. Özellikle mesane ve bağırsak hareketleri sakral spinal kord tarafından kontrol edildiği için bu bölge lezyonlarında kabızlık sıklıkla görülür [10,12].

**Tablo 2. İnsanlarda pelvik parasempatik sinir hasarı ve bağırsak motilitesindeki bozukluklar.**

| Durum | İzlenen etki |
|---|---|
| Suprakonal spinal kord yaralanması | Yaygın, sol kolonda veya rektosigmoidde gecikme |
| Kauda ekuina yaralanması | Yaygın veya rektosigmoidde gecikme |
| Direkt pelvik sinir yaralanması | Yaygın gecikme |
| Pelvik sinir stimulusu | Kolon geçiş zamanında uzama |

### Bağırsak Motilitesi; hücresel ve humoral faktörler

Hormonal faktörlerdeki eksiklikler fizyolojik mekanizmalarda değişiklik yaparak kabızlığa neden olmaktadır. Motilin mide boşalmasını ve ince bağır-

sak motilitesini hızlandıran 22 aminoasit dizisinden oluşan hormondur. Yine diğer bir hormon; ghrelin (motilite ilişkili peptid) de sindirim motilitesinde düzenleyici rol oynamaktadır. Hayvan çalışmalarında sıvı veya katı bir öğünü takiben yapılan ghrelin enjeksiyonundan sonra mide boşalmasının hızlandığı gösterilmiştir. Gastrik innervasyon yetmezliğinde de insanlarda öğün sonrası enjekte edilen ghrelin ile mide boşalımının arttığı bildirilmiştir [13,14].

Tüm sindirim sistemi kanalında sinir ve kas hücreleri arasında iletişimi sağlayan Cajal hücrelerinin intestinal motilitede bir hız düzenleyici görevi olduğu hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Cajal hücrelerindeki azalma veya yokluk durumunda, elektriksel motor uyarının azalması sonucu intestinal düz kas kontraksiyonunun yetersiz olması ile transit geçişte belirgin yavaşlama olmaktadır. Cajal hücreleri nöronal hasar, viral hastalık, nörotoksinler veya doku inflamasyonu nedeni ile zarar görebilir [15,16]. Hirschsprung olgularında Cajal hücrelerinin aganglonik olan segmentte sayıca az olduğu gösterilmiştir [17]. C-kit proteini, transmembran protein kinaz reseptörü olup Cajal hücrelerinin fonksiyon ve gelişimi için esansiyeldir. Sindirim sisteminde yalnızca Cajal ve mast hücrelerinde eksprese olmaktadır. C-kit protein ile c-kit mRNA düzeylerinin yavaş geçişli kabızlığı olan olgularda düşük bulunduğu gösterilmiştir. Kabız çocukların %39-50'sinde yavaş geçiş zamanı saptanmıştır. Bu çocuklarda yapılan çalışmalarda kolonda myenterik pleksusta aşırı nitrik oksit üretiminin olduğu da gösterilmiştir [17-19].

Asetilkolin, taşikinin, nitrik oksit, vazoaktik intestinal polipeptid kolon motilitesinde rol alan önemli uyaranlardandır [7]. Serotonin gastrointestinal motilitede yer alan diğer bir moleküldür. Enterokromafin hücreler tarafından sentez edilen, parakrin etki ile motilite ve sekresyonda 5-HT3 ve 5-HT4 reseptörleri üzerinden rol oynar [18,20]. Bu reseptörler üzerinden etki eden kahve ve diğer kafeinli içecekler gastrik boşalımı yavaşlatırken, kolon motor aktivitesini arttırmaktadır [21].

Kabızlık etiyolojisinde sirküler ve longitudinal kaslar arasındaki bağ doku azlığı ve anormal submukozal ganglion varlığı suçlanmıştır. Yapılan geniş serili bir çalışmada kolonda substans P liflerinin yavaş geçiş zamanlı kabızlıkta azaldığı gösterilmiştir. Substans P lifleri peristaltik aktivitede uyarıcı rol alan nörotransmitterlerdir [22].

**Kolonik Motor Aktivite**

Sindirim sistemi farklı birçok gıdaya uyum sağlayabilme özelliğine sahiptir. Bu uyum otonom karmaşık düzenleyici mekanizmalar [refleks bölgeler (arklar), afferent yolaklar ve mediatörler] sayesinde gerçekleşir. Çoğu afferent ileti enterik ve otonom sinir sistemindeki refleks bölgelerine gelir. Ancak bazı durumlarda afferent ileti kortikal bölgeye ulaşır [23].

Kolon motilitesi farklı bölgelerde elektriksel hareketsizlikten, segmenter ve itici hareketlere kadar geniş bir değişkenlik göstermektedir. Örneğin çekum ve proksimal kolonda sirküler düz kaslar yavaş, itici olmayan, bölgesel karıştırıcı ritim gösterirken, nadiren itici kasılmalar oluşur. Distal kolonda ise sirküler ve longitudinal düz kaslar (tenia koli) bölgesel karıştırıcı ve yavaş itici aktivite gösterir. Nadiren güçlü toplanma hareketi ile fekal materyalin rektuma itilmesi sağlanır [24]. Gastrik parezi ve intestinal psödoobstruksiyon gibi sindirim sistemi motilite problemleri, intestinal nöromotor bozukluk veya intestinal myopati ile ilişkilidir [23].

**Kabızlık ve Genetik**

Genetik ve çevresel faktörlerin kabızlıkta rol oynadığı düşünülmektedir. Şu ana kadar fonksiyonel kabızlık ile ilişkili bir gen bulunamamıştır. Ancak, kabız çocukların %40'dan fazlasında ailede kabızlık öyküsü bulunması, tek yumurta ikizlerinde, çift yumurta ikizlerine göre 6 kat daha fazla kabızlık görülmesi genetik bir yatkınlığın varlığını düşündürmektedir [15]. Bazı yayınlarda 10. kromozomda bulunan RET geninin periferik sinir sistemi gelişiminde önemli rolü olduğu belirtilmektedir. RET inaktivasyonunun Hirshprung ile sonuçlandığı, bu bölgedeki mutasyonların multipl endokrin neoplazi 2B (MEN

2B)'ye neden olduğu ve bu hastaların kabızlıkla ilişkisi bildirilmiştir. Hirschsprung hastalığının önceleri c-kit geni ile ilişkili olduğu belirtilmişse de son yayınlarda aralarında bir bağlantı olmadığı yönündeki yayınlar artmıştır. C-Kit mutasyonu taşıyan hayvanlarda gastrointestinal motilite bozukluğu gösterilmiştir [17].

Irk açısından bakıldığında en sık siyah ırkta ve Hispaniklerde görüldüğü belirtilmektedir. Cinsiyet dağılımı açısından kız/erkek dağılımında belirgin farklılık gözlenmemiştir [25-27]. Kabızlık olgularının herediter sendromlar açısından da ayırıcı tanısının yapılması önerilmektedir. Ancak kabızlığın sık olduğu Wardenburg, VACTERL gibi herediter sendromu olan olgularda yapılan kromozom incelemelerinde özgün bir mutasyona rastlanmamıştır. Aslında bu durum da kabızlık patogenezinde karmaşık bir etkileşimin olduğunu göstermektedir [28].

**Alerji ve Kabızlık**

İnek sütü alerjisinin çocuklarda kabızlığa yol açan nedenlerden biri olduğu düşünülmektedir. Ancak halen mekanizma net değildir. Anne sütünün dört aydan önce bırakılması ve günde 200 ml'den fazla inek sütü tüketiminin anal fissür ve kronik kabızlık ile ilişkisi gösterilmiştir [29].

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada ise süt çocukluğu dönemi kabızlığı ile eozinofilik proktit arasında ilişki saptanmıştır. Gıda alerjisinin tetiklediği eozinofilik proktitli süt çocuklarının biyopsi örneklerinde, mukozal eozinofili, lenfosit sayısında artış ve rektal mukus tabakasında incelme olduğu, bu mukus tabakasında incelmenin de fekal retansiyona yol açtığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada yazarların vardığı sonuç inatçı kabızlığı olan süt çocuklarında inek sütü alerjisine bağlı eozinofilik proktitin ayırıcı tanıda yer alması gerektiğidir [30].

**Kabızlık; psikososyal faktörler ve diyet**

Kabızlık çocukluk çağında özellikle anne sütünden ayırma döneminde, tuvalet eğitimi ve okul çocukluğunun başlangıç döneminde artış göstermektedir. Psikososyal problemler ile kabızlık arasında açık bir ilişki vardır. Rektumda birikim olmadan dışkı kaçırma (soiling) psikolojik sorunlarla birlikte olabilir [8,11]. Çoğunlukla çocuklarda kabızlık istemli veya unutarak dışkı tutmayla oluşmaktadır. Dışkı sertleşince daha zor ve daha az sıklıkla atılır. Sertleşen dışkı anal irritasyon ve anal fissür gelişimine, bunun sonucunda da dışkılama sırasında ağrıya neden olur. Eğer akut dönemde tedavi uygun bir şekilde yapılmazsa çocuk ağrıdan dolayı dışkı tutmaya devam eder, dışkılamadan kaçmak için gluteal kaslarını ve vücudunu gerer (dışkı tutma davranış modeli). Zamanla rektumda duyarsızlaşma gelişir. Rektumda biriken dışkı sonucu internal anal sfinkter gevşer, eksternal anal sfinkter uzun süre fonksiyonunu yerine getiremediği için cıvık dışkı sert dışkının etrafından iç çamaşıra sızar. Bu durumdaki hastaya yanlış olarak enkoprezis tanısı konabilir [31].

Aşırı kilo ve obezitenin kabızlıkta risk faktörü olduğunu belirten yayınlar vardır. Düşük lifli beslenme, meyve ve sebzenin az tüketilmesi, kalabalık toplum, stresli yaşam ve depresyonun etiyolojide rol aldığı düşünülmektedir [25,26,32].

Sonuç olarak intestinal motilitenin düzenlenmesinde, intestinal sinir sistemindeki geniş nöron ağı, otonomik yapı, endokrin ve ekzokrin fonksiyonların içinde olduğu genetik ve çevresel birçok faktör yer almaktadır. Özellikle çocukluk yaş grubunda, histopatolojik yöntemler için örneklemenin girişimsel işlem gerektirmesi ve motilite çalışmalarının uygulama zorluğu nedeniyle etiyolojiye yönelik araştırmalarda zorluk yaşanmaktadır. Bu faktörlerin kabızlık patogenezinde ne derece etkili olduğu gelecekte yapılacak çalışmalarla aydınlatılabilecek ve şu an fonksiyonel kabızlık ile izlenmekte olan birçok olguda altta yatan organik neden ortaya çıkarılacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Benninga M, Candy DC, Catto-Smith AG, Clayden G, Loening-Blaucke V, Di Lorenzo C, et al. The Paris Consensus on Childhood Constipation Terminology (PACCT) Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:273-275. http://dx.doi.org/10.1097/01.MPG.0000158071.24327.88

PMid:15735478
2. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology* 2006;130:1527-537. http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2005.08.063 PMid:16678566
3. İnan M, Aydıner CY, Tokuç B, Aksu B, Ayvaz S, Ayhan S et al. Factors associated with childhood constipation. *J Paediatr Child Health* 2007;43:700-706. http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1754.2007.01165.x PMid:17640287
4. Catto-Smith AG. Constipation and toileting issues in children. *Med J Aust* 2005;182:242-246. PMid:15748137
5. Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, Davidson GP, Fleisher DF, Taminiau. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology* 2006;130:1519-1526. http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2005.11.065 PMid:16678565
6. Rubin G, Dale A. Chronic constipation in children. *BMJ* 2006;333:1051-1055. http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39007.760174.47 PMid:17110723 PMCid:1647395
7. Van den Berg MM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of childhood constipation. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2401-2409. http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00771.x PMid:17032205
8. Knowles CH, Farrugia G. Gastrointestinal neuromuscular pathology in chronic constipation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25:43-57. http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2010.12.001 PMid:21382578
9. Kasırga E. Kronik konstipasyon ve beslenme. *Güncel Pediatri* 2007;5:113-118.
10. Tobias N, Mason D, Marlene L, Stoops M, Ferguson D. Management principles of organic causes of childhood constipation. *J Pediatr Health Care* 2008;22:12-23. http://dx.doi.org/10.1016/j.pedhc.2007.01.001 PMid:18174085
11. Knowles CH, Scott SM, Lunniss PJ. Slow transit constipation: a disorder of pelvic autonomic nerves? *Dig Dis Sci* 2001;46:389-401. http://dx.doi.org/10.1023/A:1005665218647 PMid:11281190
12. Di Lorenzo C, Benninga MA. Pathophysiology of pediatric fecal incontinence. *Gastroenterology* 2004;126:33-40. http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2003.10.012
13. Aydın S, Dönder E, Akın OK, Şahpaz F, Kendir Y, Alnema MM. Fat-free milk as a therapeutic approach for constipation and the effect on serum motilin and ghrelin levels. *Nutrition* 2010;26:981-985. http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2009.11.023 PMid:20303236
14. Sanger GJ. Motilin, ghrelin and related neuropeptides as targets for the treatment of GI diseases. *Drug Discov Today* 2008;13:234-239. http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2007.10.024 PMid:18342799
15. Altaf MA, Sood MR. The nervous system and gastrointestinal function. *Dev Disabil Res Rev* 2008;14:87-95. http://dx.doi.org/10.1002/ddrr.15 PMid:18646012
16. Mostafa RM, Moustafa YM, Hamdy H. Interstitial cells of Cajal, the maestro in health and disease. *World J Gastroenterol* 2010;16:3239-3248. http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v16.i26.3239 PMid:20614479 PMCid:2900715
17. Southwell BR, King SK, Hutson JM. Chronic constipation in children: organic disorders are a major cause. *J Paediatr Child Health* 2005;41:1-15. http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1754.2005.00527.x PMid:15670216
18. Wood JD. Enteric nervous system: reflexes, pattern generators and motility. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:149-158. http://dx.doi.org/10.1097/MOG.0b013e3282f56125 PMid:18301264
19. Rolle U, Piaseczna-Piotrowska A, Puri P. Interstitial cells of Cajal in the normal gut and in intestinal motility disorders of childhood. *Pediatr Surg Int* 2007;23:1139-1152. http://dx.doi.org/10.1007/s00383-007-2022-7 PMid:17968564
20. Costedio MM, Hyman N, Mawe GM. Serotonin and its role in colonic function and in gastrointestinal disorders. *Dis Colon Rectum* 2007;50:376-388. http://dx.doi.org/10.1007/s10350-006-0763-3 PMid:17195902
21. Boekema PJ, Samsom M, van Berge Henegouwen GP, Smout AJ. Coffee and gastrointestinal function: facts and fiction. A review. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1999;230:35-39. PMid:10499460
22. King SK, Southwell BR, Hutson JM. An association of multiple endocrine neoplasia 2B, a RET mutation; constipation; and low substance P-nerve fiber density in colonic circular muscle. *J Pediatr Surg* 2006;41:437-442. http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2005.11.023 PMid:16481266
23. Azpiroz F. Gastrointestinal perception: pathophysiological implications. *Neurogastroenterol Motil* 2002;14:229-239. http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2982.2002.00324.x PMid:12061907
24. Ravelli AM. Constipation. In Stefano Guandalini (ed). Essential pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. New York, McGraw-Hill 2005, p.69-76.
25. Mugie SM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25:3-18. http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2010.12.010 PMid:21382575
26. Dukas L, Willett WC, Giovannucci EL. Association between physical activity, fiber intake, and other lifestyle variables and constipation in a study of women. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1790-1796. http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07591.x PMid:12907334
27. Lee WT, Ip KS, Chan JS, Lui NW, Young BW. Increased prevalence of constipation in pre-school children is attributable to underconsumption of plant foods: a community-based study. *J Paediatr Child Health* 2008;44:170-175. http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1754.2007.01212.x PMid:17854410
28. Peeters B, Benninga MA, Hennekam RC. Childhood constipation; an overview of genetic studies and associated syndromes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25:73-88. http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2010.12.005 PMid:21382580

29. Andran F, Day S, Mete E. Cows milk consumption in constipation and anal fissure in infants and young children. *J Paediatr Child Health* 2003;39:329-331. http://dx.doi.org/10.1046/j.1440-1754.2003.00152.x
30. Carroccio A, Scalici S, Maresi E, Di Prima L, Cavataio F, Noto D. Chronic constipation and food intolerance: a model of proctitis causing constipation. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:33-42. http://dx.doi.org/10.1080/00365520410009401 PMid:15841712
31. Joseph MC, Joseph FF. Hypomotility disorders. Idiopathic constipation. In Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR (Eds). Pediatric gastrointestinal disease. 4th ed. Ontario, BC Decker; 2004, p.1000-1012.
32. Heine RG. Gastroesophageal reflux disease, colic and constipation in infants with food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:220-225. http://dx.doi.org/10.1097/01.all.0000225164.06016.5d PMid:16670518

*İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2013; 3(1):18-22*
doi:10.5222/buchd.2013.018

*Klinik Araştırma*

# Cow's milk allergy in children: 9 years experience of Dr. Behcet Uz Children's hospital, Izmir

# Çocuklarda inek sütü alerjisi: 9 yıllık deneyim Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, İzmir

**Canan Şule ÜNSAL[1], İlker GÜNAY[1], Hikmet Tekin NACAROĞLU[1], Suna ASİLSOY[2], Özlem KARADAĞ[1], Tanju ÇELİK[3], Saniye GİRİT[1], Döne DOĞAN[1], Demet CAN[1]**

*[1]Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, İzmir*
*[2]Başkent Üniversitesi Hastanesi Pediatrik Allerji Kliniği, Adana*
*[3]Mustafa Kemal Üniversitesi Pediatri Kliniği, Antakya*

**ABSTRACT**

**Objective:** Cow's milk allergy is the most frequent food allergy in childhood. Delayed diagnosis may cause a number of systemic dysfunctions, while incorrect diagnosis may result in deficient nutrition of the mother and the child. As in other types of allergies, food allergy is also a growing problem in recent years. Our aim was to determine the characteristics of our patients allergic to cow's milk, and see if there was an increasing trend.
**Material and Methods:** The study was of retrospective and cross-sectional design. Patient data were collected from Pediatric Allergy Department patient files. Cases of food allergy were reviewed and patients fulfilling the criteria of cow's milk allergy were included in the study.
**Results:** A total of 105 cases with cow's milk allergy out of 264 food allergies who were followed up between 2003-2011 were investigated. Most of the patients were under 2 years of age (78.1%), were males (62.9%) and presented with a history of allergy (79.1%). IgE mediated cases constituted the majority (75.2%). More than half of the patients admitted in 2010 and 2011. This was mostly due to the increased number of patients less than twelve months of age (p=0.015). Most frequently involved system was skin (67.5%) and multisystem involvement was 15.7%
**Conclusion:** A detailed history is the key element of diagnosing cow's milk allergy. There is a considerable number of cases within the first year of life which may present with different signs and symptoms. Although not a life threatening situation, correct diagnosis is vital as nutrition is a key component in the development and growth of child.

**Key words:** Child, Infant, Clinical symptoms, Cow's milk allergy, Food hypersensitivity

**ÖZET**

**Amaç:** İnek sütü alerjisi çocukluk çağında en sık görülen gıda alerjisidir. Tanıda gecikme olduğunda sistemik reaksiyonlar ortaya çıkarken, yanlış tanı konulduğunda annenin ve çocuğun yetersiz beslenmesine neden olmaktadır. Diğer alerjik hastalıklar gibi besin alerjileri de son yıllarda giderek büyüyen bir sorundur. Amacımız, inek sütü alerjisi vakalarının özelliklerini saptamak ve sıklığının artıp artmadığını belirlemektir.
**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamız retrospektif ve kesitsel olarak planlandı. Hasta verileri Pediatrik Allerji Bölümü hasta dosyalarından toplandı. Gıda alerjisi tanısı konulan hastalar arasından inek sütü alerjisi saptanan hastalar çalışmaya alındı.
**Bulgular:** 2003-2011 yılları arasında gıda alerjisi tanısı ile takip edilen 264 olgu arasından inek sütü alerjisi tanısı alan 105 olgu çalışmaya alındı. Hastaların çoğu 2 yaşından küçük (%78,1), erkek cinsiyette (%62,9) idi ve anamnezinde süt alımını takiben kesin öykü vardı (%79,1). Olguların %75,2'sini IgE aracılı inek sütü alerjileri oluşturmaktaydı. Hastaların yarısından fazlası 2010 ve 2011 yıllarında başvuran hastalardı. Bu artışdan daha çok 1 yaş altındaki hastaların fazla olması sorumluydu (p=0.015). En sık tutulan sistem, deri (%67,5) ve multisistem (%15,7) olarak bulundu.
**Sonuç:** Detaylı bir öykü inek sütü alerjisi tanısında önemli bir rol oynar. Yaşamın ilk yılı içinde çok sayıda hasta çeşitli semptom ve bulgularla karşımıza çıkar. Genellikle hayatı tehdit eden bir durum olmamakla birlikte beslenme, çocuğun gelişimi ve büyümesinde rol oynadığı için doğru tanı çok önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** Çocuk, infant, klinik belirtiler, inek sütü alerjisi, gıda aşırı duyarlılık

**Alındığı tarih:** 06.08.2012
**Kabul tarihi:** 20.09.2012

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Canan Şule Ünsal, Dr Behçet Uz Çocuk Hastanesi Allerji Kliniği, İzmir
**e-mail:** csunsal@gmail.com

## INTRODUCTION

Cow's milk is one of the most important nutrients in childhood. Cow's milk is also usually the first food following breast milk which is given to infant which makes cow's milk proteins the first foreign proteins introduced to the baby [1]. On the other hand cow's milk allergy (CMA) is the most common food allergy in infants affecting 2-3% of the infants and young children in general population [2]. When this reaction is immune-mediated, it is defined as allergy, when the reaction is non-immune mediated it is defined as intolerance. Onset of CMA is usually within the first year of life and tolerance is achieved in the first few years. But in a recent study 21% of CMA patients were found to be still allergic at the age of 16 years [3].

Allergic reactions to cow's milk may be divided into IgE-mediated and non IgE-mediated types [4].

A prompt and correct diagnosis of CMA is vital. When the diagnosis is delayed it may impair the growth and quality of life, it may even be life threatening [5]. On the other hand eliminating cow's milk from the child's diet depending on an incorrect diagnosis of CMA may interfere with the nutritional status of the child [5,6]. As in other food allergies CMA is a growing problem in recent decade [7,8].

In this study we try to identify the CMA cases of Dr Behcet Uz Children's Hospital Department of Pediatric Allergy outpatient clinic and demonstrate their characteristic features.

## MATERIAL and METHODS

Our study was cross-sectional and the study group was selected from the patients who were followed by Department of Pediatric Allergy in Dr Behçet Uz Children's Hospital, Izmir Turkey. Data were collected from the patient files. All files of the years from 2003 to 2011 were evaluated by the researchers and patients with food allergy were selected. Cases who had, 1) History of anaphylaxis with cow's milk and milk products 2) A positive history of allergic reaction following milk protein ingestion plus specific IgE levels/skin prick test results above positive predictive values or 3) Positive open challenge with milk, were included in the study group.

Skin prick test was performed by using commercial milk extract (ALK, Abello) and fresh cow's and goat's milk [1]. Determination of cow's milk specific IgE was performed by Immuno CAP system (Pharmacia, Uppsala, Sweden).

For the diagnosis of CMA, European guidelines were used: A skin prick test wheal diameter over 3 mm was considered to be positive. In case of a wheal diameter more than 6 mm up to two years of age and a wheal diameter more than 8 mm after 2 years of age, milk challenge test was not performed. When specific IgE was used for diagnosis, levels above 0.35 kU/L was considered to be positive. Challenge test was not performed above 5 kU/L up to 2 years of age and over 15 kU/L after 2 years of age [1]. When there was a history of anaphylaxis with milk and milk products, challenge test was not performed.

Since oral challenge test is not performed routinely on all suspected food allergy cases we did not consider oral challenge test results as an inclusion criteria, although it was used in our clinic for diagnosis of non-IgE mediated CMA.

Files with insufficient data were not included into the study group (n=14). Data collected from the files were analyzed in three main groups: demographic characteristics (age, sex, data of admission), clinical features (age at admission, history, involved system in allergic reaction) and laboratory findings (eosinophil count, IgE levels, skin prick test, specific IgE levels). All necessary ethic committee approvals were obtained.

Statistical analysis was done using SPSS 15.0.

## RESULTS

Among a total number of 11271 files found in the archives of Department of Allergy in Dr Behcet Uz Children's Hospital Izmir Turkey, study group con-

sisted of 105 children.

The majority of the CMA patients were boys (62.9%). IgE mediated CMA was significantly more among boys (p=0.04) compared to girls.

Great majority of the patients were younger than 2 years of age (78.1%) and 38.1% were within the first year of their lives. When the child has a history of anaphylaxis that is, an anaphylactic reaction following ingestion of milk or milk products, we considered the child as having CMA. Of the 105 patients 11 (10.5%) had anaphylaxis with cow's milk. The diagnosis in 47 of the remaining patients was based on positive skin prick test and positive specific IgE values. Skin prick test was positive in 28 patients and specific IgE levels were above positive predictive value by European guidelines in 19 patients. Open challenge test result was positive in 44 patients, 3 patients with equivocal open challenge test results were further evaluated by double- blind placebo controlled challenge test.

Of the 105 CMA patients 79 (75.2%) was IgE mediated which was considered by specific IgE levels and skin prick tests. Demographic and clinical features of IgE mediated and non-IgE mediated children are given in Table 1.

There was no difference in IgE mediated CMA between younger (less than 3 years of age) and older (3 years or older) children (p>0.05). New diagnosed cases of CMA showed a significant increase in years 2010 and 2011, when compared to previous years, that is 55 new patients in the last 2 years, 50 new patients in remaining 6 years. Most of these new patients were under 1 year of age, that is, 47.4, and 26% of these cases were identified as allergic between years 2010-2011, and 2003-2009, respectively (p=0.015).

When there is a certain history of CMA, the symptoms were either dermatologic (67.5%), gastrointestinal (10.8%), respiratory (6.0%) or multisystemic (15.7%). Some of our patients had positive history, specific IgE and/or skin prick test results for one or more food allergens besides cow's milk. We have 30 cases (28.6%) with multiple food allergies. Most frequent accompanying food allergen was hen's egg (22 cases, 20.9%). By the year 2010, goat's milk became commercially available, so our patients with CMA started to try goat's milk as an alternative. As a result of this demand, we included goat's milk to our prick testing panel. A total of 19 cases had goat's milk in their skin prick test panel, and 14 had goat's milk allergy (73.7%). All of these 14 patients had positive skin prick test results for cow's milk also.

## DISCUSSION

CMA was prevalent in male gender in our study

**Table 1. Demographic and clinical features of the study group.**

| | | IgE Mediated (n) | Non-IgE Mediated (n) | Total (n) |
|---|---|---|---|---|
| Gender | Boys | 54 (68.4%) | 12 (46.2%) | 66 (62.9%) |
| | Girls | 25 (31.6%) | 14 (53.8%) | 39 (37.1%) |
| | Total | 79 (100.0%) | 26 (100.0%) | 105 (100.0%) |
| Age | 0-1 years | 48 (60.8%) | 14 (53.8%) | 62 (59.1%) |
| | 1-2 years | 22 (27.8%) | 7 (27%) | 29 (27.6%) |
| | >2 years | 9 (11.4%) | 5 (19.2%) | 14 (13.3%) |
| | Total | 79 (100.0%) | 26 (100.0%) | 105 (100.0%) |
| Presenting symptom | Skin | 44 (55.7%) | 12 (46.2%) | |
| | Respiratory | 3 (3.8%) | 2 (7.7%) | |
| | Gastrointestinal | 2 (2.5%) | 7 (26.9%) | |
| | Multi system presenting | 8 (10.2%) | 5 (19.2%) | |
| | No symptoms | 22 (27.8%) | 0 (0.0%) | |
| | Total | 79 (100.0%) | 26 (100.0%) | 105 (100.0%) |

population, which was reported to be a result of greater male gender prevalence of allergic disease in male until adolescence [9], although this was not a consistent finding in all studies [10].

Majority of our patients were under 3 years of age. CMA is usually regarded as a problem in early ages [11], and even under one year of age [12].

In our study, diagnosis of CMA was not made based on double-blind, placebo controlled food challenge test results because of a number of practical issues. Instead, when there is a convincing history of CMA accompanied by a positive cow's milk specific IgE test results (either by elevated serum levels of specific IgE or positive skin prick test results) the patient was considered to have IgE mediated CMA. The diagnosis of IgE mediated cow's milk allergy was based on production of high specific IgE levels against cow's milk antigen, where diagnostic decision points were set to >95% PPV to predict cow's milk allergy. For the remaining cases, firstly,cow's milk was eliminated from the diet. If there was a symptomatic improvement followed by the symptoms when cow's milk was introduced again, the patient was considered to have non-IgE mediated CMA. This diagnostic approach was used in a number of studies [13,14].

In our study population, majority of the patients were IgE mediated (>75%). Most of our patients had skin manifestations (>67%), followed by gastrointestinal and respiratory symptoms. A considerable percent of presentations were multisystemic (15%). Other studies have revealed similar results [10,15]. The most frequently seen symptom was cutaneous manifestations (67.5%). Kvenshagen et al. reported gastrointestinal, cutaneous and respiratory symptoms in 66, 37, and 37% of their patients which is quite different from our results but their non-IgE mediated CMA cases was also very high when compared to our data (99% vs 24.8%) [11]. There were also many studies which demonstrated similar results [16]. It was also reported that, although infrequently symptoms in CMA may overlap [17].

IgE mediated CMA has been reported to be found in 14-73% of the cases [11,18]. Although in some of the studies IgE mediated CMA was found to be lower, in some studies similar results as ours have been reported [12].

There were more CMA cases in recent years, as shown in other studies [7,8]. This increase was probably due to the increase in cases younger than 1 year of age. There was a significant increase in 0-1 age group (p=0.015). This may be a result of increased awareness of CMA cases which resolves before age 2.

We had a considerable number of food allergy cases which were nearly 1/3 of the total cases of allergics. Although goat's milk was considered as a substitute in CMA, in most cases there is a cross-reaction to goat's milk as well [19]. We had higher rates (73.7%) of cross-reaction to goat's milk. On the other hand using goat's milk as an alternative in the remaining one quarter of the children was an important support for nutritional status. But this assertion should be taken with caution and oral challenge with goat's milk should be performed when possible.

A detailed history is the key element of diagnosing CMA. There is a considerable number of cases within first year of life which may present with different signs and symptoms. Although not a life threatening situation, correct diagnosis is vital as nutrition is a key component in the development and growth of a child.

## KEY MESSAGES

Cow's milk allergy should not be overlooked, as it may interfere with a healthy growth and development. On the other hand, when cow's milk allergy was overdiagnosed, child may deprive of a very important nutrient, and subsequent growth impairment may result.

## REFERENCES

1. Vandenplas Y, Brueton M, Dupont C, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in

infants. *Arch Dis Child* 2007;92:902-8.
http://dx.doi.org/10.1136/adc.2006.110999
PMid:17895338 PMCid:2083222

2. Agostoni C, Braegger C, Decsi T, et al. Breast-feeding:a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:112-25.
http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0b013e31819f1e05
PMid:19502997
3. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, et al. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1172-7.
http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2007.08.023
PMid:17935766
4. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the nomenclature review committee of the world allergy organisation, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-6.
http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2003.12.591
PMid:15131563
5. Vieira MC, Morais MB, Spolidoro JVN, et al. A survey on clinical presentation and nutritional status of infants with suspected cow' milk allergy. *BMC Pediatrics* 2010;10:25.
http://dx.doi.org/10.1186/1471-2431-10-25
PMid:20416046 PMCid:2873518
6. Host A, Koletzko B, Dreborg S, et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. *Arch Dis Child* 1999;81:80-84.
http://dx.doi.org/10.1136/adc.81.1.80
PMid:10373144 PMCid:1717972
7. Gupta R, Sheikh A, Strachan DP, et al. Time trends in allergic disorders in the UK. *Thorax* 2007;62:91-6.
http://dx.doi.org/10.1136/thx.2004.038844
PMid:16950836 PMCid:2111268
8. Isolauri E, Huurre A, Salminen S, et al. The allergy epidemic extends beyond the past few decades. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1007-10.
http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2004.01999.x
PMid:15248842
9. Levy Y, Segal N, Garty B, et al. Lessons from the clinical course of IgE-mediated cow milk allergy in Israel. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:589-93.
http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2007.00562.x
PMid:17561928
10. Dias A, Santos A, Pinheiro JA. Persistence of cow's milk allergy beyond two years of age. *Allergol Immunopathol* (Madr) 2010;38(1):8-12.
http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2009.07.005
PMid:19853359
11. Kvenshagen B, Halvorsen R, Jacobsen M. Adverse reactions to milk in infants. *Acta Paediatrica* 2008;97:196-200.
http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2007.00599.x
PMid:18254909 PMCid:2253707
12. Saarinen KM, Pelkonen AS, Makela MJ, et al. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immonol* 2005;116:869-75.
http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2005.06.018
PMid:16210063
13. Suh J, Lee H, Lee JH, et al. Natural course of cow's milk allergy in children with atopic dermatitis. *J Korean Med Sci* 2011;26:1152-1158.
http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2011.26.9.1152
PMid:21935269 PMCid:3172651
14. Toit G, Meyer R, Shah N, et al. Identifying and managing cow's milk protein allergy. *Arch Dis Clid Educ Pract Ed* 2010;95:134-144.
15. Ferrari GG, Eng PA. IgE-mediated food allergies in Swiss infants and children. *Swiss Med Wkly* 2011;141:w13269.
PMid:21990006
16. Host A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy: some clinical, epidemiological and immunological aspects. *Pediatr Allergy Immonol* 1994;5(5 suppl):1-36.
PMid:7704117
17. Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, et al. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy* 2007;62:723-8.
http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01429.x
PMid:17573718
18. Kamelmaz I, Elitsur Y. Cow's milk allergy in infants. *W V Med J* 1999;95:265-7.
PMid:10608200
19. Bellioni-Businco B, Paganelli R, Lucenti P, et al. Allergenicity of goat's milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1191-4.
http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749(99)70198-3

*İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2013; 3(1):23-27*
doi:10.5222/buchd.2013.023

*Klinik Araştırma*

# Postnatal dönemde ürolojik anomali saptanamayan antenatal hidronefroz tanılı bebeklerde sünnetin idrar yolu infeksiyonu ve büyüme üzerine etkisi

# The effect of circumcision on urinary tract infection and growth in infants without any detected postnatal urinary tract abnormalities despite antenatal diagnosis of hydronephrosis

**Engin KÖSE[1], Seda ŞİRİN KÖSE[1], Özlem PEHLİVAN[1], Caner ALPARSLAN[1], Murat KANĞIN[1], Cevriye Kübra CENKÇİ[1], Cefa Nil ARSLAN[1], Alkan BAL[1], Önder YAVAŞCAN[2], Nejat AKSU[2]**

*[1]İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinikleri, İzmir*
*[2]İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinikleri Çocuk Nefrolojisi Kliniği, İzmir*

**ÖZET**

**Amaç:** Dünyada en çok uygulanan cerrahi işlemlerden biri olan sünnetin idrar yolu infeksiyonu (İYE) sıklığını 10-20 kat azalttığı bildirilmektedir. Ancak, antenatal hidronefroz (AH) tanılı olgularda sünnetin İYE sıklığına ve büyüme üzerine etkisi ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, AH tanısı alıp postnatal izleminde her hangi bir ürolojik anomali belirlenmeyen olgularda sünnetin İYE sıklığına ve büyüme üzerine etkisinin incelemesi amaçlanmıştır.
**Gereç ve Yöntem:** Veriler 1998-2010 yılları arasında geriye dönük olarak değerlendirildi. Antenatal ultrasonografide böbrek pelvis çapı ≥5 mm olan olgular izleme alındı. Olgular İYE sıklığı açısından değerlendirilip, boy ve kilo verileri toplandı. İstatistiksel analizlerde ki-kare ve Student t testi kullanıldı. P değeri <0,05 anlamlı olarak kabul edildi.
**Bulgular:** Postnatal dönemde ürolojik bir anomali saptanamayan sünnetli erkek olgularda (n=29) sünnet öncesi yıllık ortalama İYE sıklığı (2,27±1,75) sünnet sonrası yıllık ortalama İYE sıklığına (0,12±0,22) göre yüksek bulunmuştur (p<0.05). Sünnet edilen olgularda sünnet sonrası boy uzaması (ort. boy SDS= 0,19±1,2), sünnet öncesi boy uzamasına (ort. boy SDS= -0,03±1,2) göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha fazla saptanmıştır (p=0,02). Sünnet öncesi (0,23±1,2) ve sonrası (0,43±0,85) ortalama ağırlık SDS değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p>0,05).
**Sonuç:** Sonuç olarak, doğumdan sonra herhangi bir ürolojik anomali saptanamayan AH tanılı erkek çocukların erken sünnet edilmesi İYE sıklığını azaltmakta ve büyüme üzerine olumlu katkı sağlamaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Sünnet, antenatal hidronefroz, idrar yolu infeksiyonu, büyüme, bebek

**ABSTRACT**

**Objective:** Circumcision is one of the most widely used surgical procedures worldwide. It has been suggested that circumcision reduces the frequency of urinary tract infection (UTI) 10-20 times. However no studies exist investigating the effect of circumcision on UTI frequency and growth in infants with antenatal hydronephrosis (AH). In this study therefore, we aimed to examine the effect of circumcision on postnatal UTI frequency and growth in infants without urological abnormality despite the diagnosis of antenatal hydronephrosis.
**Material and Methods:** Data were evaluated retrospectively between 1998-2010. Infants with a fetal pelvis diameter of ≥5 mm identified with antenatal ultrasound (US) were followed-up. All patients were evaluated in terms of UTI frequency and body weights, and heights of the infants were collected. The chi-square and Student's t tests were used for statistical analysis. P value <0.05 was considered significant.
**Results:** In circumcised normal male infants pre-circumcision mean UTI frequency (2.27±1.75 per year) was found to be higher than the post-circumcision mean UTI frequency (0.12±0.22 per year) (p<0.05). Post-circumcision heights (mean height SDS=0.19±1.2) were significantly greater than pre-circumcision heights (mean height SDS=-0.03±0.55) in circumcised males (p=0.02). Pre-(0.23±1.2) and post-circumcision (0.43±0.85) mean (± SDS) body weight measurements were not statistically different (p>0.05).
**Conclusion:** In conclusion, in male infants without detected urological abnormalities antenatally diagnosed as AH, early circumcision decreases the frequency of UTI and provides a positive contribution to the growth.

**Key words:** Circumcision, antenatal hydronephrosis, urinary tract infection, growth, infant

**Alındığı tarih:** 12.11.2012
**Kabul tarihi:** 07.01.2013

**Yazışma adresi:** Dr. Engin Köse, Gaziler Caddesi No:468, Yenişehir-İzmir
**e-mail:** enginkose85@hotmail.com

## GİRİŞ

Sünnet, glans penisi örten prepisyum adı verilen sünnet derisinin belirli şekil ve uzunlukta cerrahi yolla kesilerek alınması ve penis uç kısmının açığa çıkarılması işlemidir. Dünya üzerinde en çok uygulanan cerrahi işlemdir. Türkiye ve diğer Müslüman ülkelerde dini inanç ve gelenekler nedeni ile yaygın şekilde uygulanan sünnet, idrar yolu infeksiyonu (İYE) ve bilimsel olarak yeteri kadar desteklenmese de büyüme üzerine olumlu etkileri olduğu düşünülen bir girişim olarak kabul görmektedir. İdrar yolu infeksiyonunun sünnet derisi ile ilişkili olduğunu ve sünnet olmamış çocuklarda İYE'nin 10-20 kat daha fazla görüldüğünün ileri sürülmesine karşın, antenatal hidronefroz (AH) tanılı olgularda sünnetin İYE sıklığına ve büyüme üzerine etkisi ile ilgili çalışma bulunmamaktadır [1,2].

Bu çalışmada, prenatal dönemde ultrasonografik (US) olarak pelvikaliksiyel dilatasyon saptanan ve postnatal izlemlerinde her hangi bir ürolojik anomali belirlenemeyip normal olarak kabul edilen erkek olgularda sünnetin İYE sıklığına ve büyüme üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda 1998-2010 yılları arasında İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinikleri Çocuk Nefroloji Bölümü'nde AH tanısı ile izlenen 178 hasta geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Prenatal US (Toshiba SSA-270A Color Doppler) ile gebeliğin herhangi bir döneminde fetal böbrek ön arka pelvis çapı 5 mm'nin üzerinde olan bebekler izleme alınmıştır. Etkilenmiş her bir böbrek bir ünite olarak değerlendirilmiştir.

Postnatal US olguların ilk 3 gününde ya da bebekle ilk karşılaşıldığında yapılmıştır. İlk US sonucuna bakılmaksızın postnatal 10. günde US yinelenmiştir. İkinci US sonucu normal olan bebeklerde 1. ayda US tekrar yapılmış ve normal saptansa bile miksiyosistoüretrografi (MSUG) (Siemens model 180110 91x1060) 1. ayın sonunda veya hastayla 1. aydan sonra karşılaşıldıysa aynı anda yapılmıştır. Birinci ayda bakılan US sonucu normal saptanan bebeklere antibiyotik profilaksisine devam edilerek 6. ayda tekrar US yapılmıştır. Patoloji saptanmamışsa bu hastalar normal olarak değerlendirilmiştir [3-5].

Tüm olgulara başlangıçta idrar kültürü alınarak, profilaktik antibiyotik olarak amoksisilin 10 mg/kg/gün dozunda, her gece verilmek üzere başlanmıştır. Olgu 1 yaşını doldurduğunda, profilaktik tedaviye trimetoprim-sulfametoksazol ile (trimetoprim 1-2 mg/kg/gün) devam edilmiştir. Hastaların yakınmalarına bakılmaksızın idrar kültürleri aylık olarak tekrarlanmıştır. Bakteriüri saptandığında, klinik belirtisi olan olgulara antibiyogram sonucuna göre tedavi verilmiştir. Takipleri dışında İYE'nu düşündüren yakınmalar ile başvuran olgulardan da idrar kültürü alınmıştır. Bakteriürisi olup klinik bulgusu olmayan olgular sonda veya suprapubik aspirasyon yöntemleri ile alınan idrar örneği sonuçlarına göre değerlendirilmiştir. Üretilen mikroorganizmaların Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ve NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) kriterlerine göre antibiyogramları yapılmıştır. Olgulara klinik ve radyolojik endikasyonlarına göre gerektiğinde US, MSUG, intravenöz pyelografi ve manyetik rezonans ürografik incelemeler de yapılmıştır. AH tanısı ile izlenen tüm erkek çocuklara sünnet önerilmiş olup, sünnet tarihleri kaydedilerek ve aylık idrar kültürü ile sünnet sonrası infeksiyon sıklığı takip edilmiştir.

Hastalarda büyüme, boy ve ağırlık standart deviasyon skoru (SDS) hesaplanarak değerlendirilmiştir. Boy SDS: [Çocuğun boyu - aynı yaşta normal çocuğun (50 p) boyu] / SDS formülünden, ağırlık SDS: [Çocuğun ağırlığı - aynı yaşta normal çocuğun (50 p) ağırlığı] / SDS formülünden ve Türk çocukları için hazırlanmış büyüme ve SD tablolarından yaralanılarak hesaplanmıştır [6]. Beslenme bozukluğu ise rölatif tartı [(Çocuğun ağırlığı / Aynı boyda normal çocuğun ağırlığı) x 100] ile değerlendirilmiş olup, bu değer %90'in altında ise beslenme bozukluğu olarak kabul

edilmiştir [7].

İstatistiksel değerlendirme student's t-testi ve ki-kare analizleri kullanılarak yapılmış ve 0.05'ten küçük p değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir. Sayısal değerlendirmeler ise ortalama±SD olarak hesaplanmıştır.

## BULGULAR

Çalışmada toplam 178 bebek izlenmiştir. Bu bebeklerin 133'ü erkek (%74.7), 45'i kız (%25.3) olup, erkek/kız oranı 2.95 olarak bulunmuştur. Postnatal izlemde 178 olgunun 29'unda (%16.2), vezikoüreteral reflü (VUR), 87'sinde (%49) obstrüktif üropati saptanmış olup, 54 bebekte (%30.3) herhangi bir ürolojik anomali saptanmamıştır (Tablo 1).

Postnatal dönemde normal kabul edilen toplam 29'u sünnetli olgunun ortalama izlem süresi 49.28±23.20 ay olup, sünnet öncesi 12.28±12.66 ay, sünnet sonrası 34.55±22.98 ay olarak bulunmuştur.

**Tablo 1. Antenatal hidronefrozlu bebeklerde postnatal dönemde saptanan tanılar (n=178).**

| Tanı | Kız | Erkek | Toplam | % |
|---|---|---|---|---|
| Obstrüktif hastalık | 18 | 69 | 87 | 49 |
| UPD | 11 | 60 | 71 | 40 |
| UPD+VUR | 0 | 1 | 1 | 0.56 |
| UVD | 7 | 7 | 14 | 7.90 |
| PUV | 0 | 1 | 1 | 0.56 |
| Normal | 16 | 38 | 54 | 30.30 |
| VUR | 9 | 20 | 29 | 16.20 |
| Diğer | 2 | 6 | 8 | 4.50 |
| Toplam | 45 | 133 | 178 | 100 |

*UPD: Üreteropelvik darlık, VUR: Vezikoüreteral reflü, UVD: Üreterovezikal darlık, PUV: Posterior üretral valv.*

**Tablo 2. Postnatal dönemde ürolojik anomali saptanamayan erkek bebeklerde sünnet öncesi ve sonrası İYE sıklığının karşılaştırılması (n=29).**

| Parametre | Sünnet öncesi | Sünnet sonrası | Toplam |
|---|---|---|---|
| Ortalama izlem süresi (ay) | 12.28±12.66 | 34.55±22.98 | 49.28±23.20 |
| İYE sayısı (n) | 37 | 11 | 48 |
| İYE sıklığı (n/yıl) (ortalama±SD) | 2.27±1.75 | 0.12±0.22[a] | 0.39±0.37 |

*[a]: Sünnet sonrası İYE sıklığı anlamlı olarak azalmıştır (p<0.05). İYE: İdrar yolu infeksiyonu, SD: Standart deviasyon.*

**Tablo 3. Postnatal dönemde ürolojik anomali saptanamayan erkek bebeklerde sünnet öncesi ve sonrası boy, ağırlık ve rölatif tartı değerlerinin karşılaştırılması (n=29).**

| Parametre | Sünnet öncesi | Sünnet sonrası | p |
|---|---|---|---|
| Ortalama boy SDS (ort±SD) | -0.03±0.55 | 0.19±1.12 | 0.02 |
| Ortalama ağırlık SDS (ort±SD) | 0.23±1.12 | 0.43±0.85 | >0.05 |
| Ortalama RT (ort±SD) | 99.86±9 | 105.21±14.31 | >0.05 |

*SD: Standart deviasyon, SDS: Standart deviasyon skoru, RT: Rölatif tartı.*

Bu bebeklerin ortalama sünnet olma yaşı 12.28±12.66 aydır.

Sünnet öncesi yıllık İYE sıklığı (2.27±1.75), sünnet sonrası İYE sıklığına göre (0.12±0.22) istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde yüksek bulunmuştur (p<0.05) (Tablo 2).

Sünnet sonrası ortalama boy SDS değeri (0.19±1.12) sünnet öncesi ortalama boy SDS değerinden (-0.03±0.55) istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek saptanmıştır (p=0.02). Sünnet öncesi (0.23±1.2) ve sonrası (0.43±0.85) ortalama ağırlık değerleri arasında ise anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0.05). Sünnet edilen erkek olgularda sünnet sonrası (105.21±14.31) rölatif tartı değeri sünnet öncesine (99.86±9) göre artmış olup, bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo 3).

## TARTIŞMA

İdrar yolu infeksiyonu ve sünnet arasındaki ilişki ilk kez 1982 yılında Ginsberg ve ark. [8] tarafından tanımlanmıştır. Bu tarihten itibaren yapılan çalışmaların hemen tamamında erkek çocuklarda sünnet olmanın İYE riskini belirgin olarak azalttığı bildirilmektedir. Bunun nedeni olarak da sünnet derisi ile glans penis arasındaki bölgede ve periüretral alandaki artmış bakteri kolonizasyonu gösterilmektedir [9-13].

Son yapılan çalışmalar, sünnet olmamış çocuklarda İYE sıklığının yaştan bağımsız olarak 10-20 kat daha fazla olduğunu ileri sürmektedir. 1974-1985 yılları arasındaki 10 yıllık süreci içine alan bir çalışmada Amerikan toplumunda yaşamın ilk 4 yılında

sünnet oranının %84.3'ten %74'e gerilemesinin, İYE nedeniyle hastaneye başvuru sıklığında %1.4'ten %4'e varan anlamlı bir artışa neden olduğunu bildirilmektedir [14,15].

Bugüne kadar yapılan bu çalışmaların büyük çoğunluğu herhangi bir ürolojik sorunu bulunmayıp İYE saptanan veya tekrarlayan İYE'li olgularda sünnetin İYE sıklığını azalttığını göstermektedir [10,11,16,17]. Antenatal hidronefroz saptandıktan sonra çocuk kliniklerine başvuran hastaların sayısı gün geçtikçe artış göstermektedir. Postnatal dönemde protokollerin henüz tam anlamıyla oturmamış olması nedeniyle bu çocukların tanı ve tedavi süreci uzayabilmektedir. Ayrıca bir protokol dahilinde izlense bile bu çocukların tamamen normal olarak yorumlanması da önemli bir zaman almaktadır. Bu süreçte bu çocukların İYE'den korunması büyük önem arzetmektedir [3-5]. Antenatal hidronefroz tanısı alarak izlenen ve İYE açısından önemli risk faktörleri taşıyan hastaların sünnet açısından değerlendirildiği çalışmaların sayısı ise son derece azdır. Bu çalışmanın en önemli özelliği, sünnet işleminin İYE açısından önemli bir risk faktörü olan AH'li olgularda İYE riskini azalttığını ve büyüme üzerine olumlu etkisinin olduğunu gösteren ender çalışmalardan biri olmasıdır. Çalışmamızda antenatal hidronefroz saptanıp postnatal izlemlerinde herhangi bir ürolojik anomali saptanmayan sünnetli erkek olgular incelenerek İYE sıklığı açısından karşılaştırılmıştır. Literatürdeki sonuçlara benzer şekilde çalışmamızda da postnatal dönemde herhangi bir ürolojik anomali saptanamayan AH'li erkek bebeklerde sünnet öncesi İYE sıklığı, sünnet sonrası İYE sıklığına göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p<0.05$). Çalışmamızda sünnet öncesi İYE sıklığı yüksek olarak görülmekle birlikte, ülkemizde Nayir A. [18] tarafından yapılan bir çalışmada da benzer sonuçların saptanmış olması, sünnetsiz erkek çocuklarda İYE sıklığının daha fazla olduğu fikrini desteklemektedir. Amerikan Pediatri Akademisi'nin son kılavuzunda da sünnetin başta İYE'yi önleme, HIV ve penis kanseri riskini azaltmadaki olumlu etkileri nedeniyle ailelere önerilmesinin faydalı olabileceği vurgulanmaktadır [19].

Antenatal hidronefroz gibi kronik hastalık zemininde sık İYE geçiren çocuklarda sünnetin büyüme gelişme ve beslenme durumu üzerindeki etkisini inceleyen çok fazla çalışma bulunmamaktadır. İntrauterin hidronefrozla ilişkili tubulointerstisyel disfonksiyonlar ve sık geçirilen idrar yolu infeksiyonunun yaratmış olduğu artmış katabolizma ve iştahsızlık bu çocuklarda büyüme üzerine olumsuz etki yaratabilmektedir. Çalışmamızda AH saptanan ve postnatal dönemde normal olarak değerlendirilen olgularda sünnet sonrası boy uzaması, sünnet öncesi boy uzamasından anlamlı bir biçimde daha fazla saptanmıştır ($p=0.02$). Ortalama ağırlık SDS ve rölatif tartı değerlerinde de da düzelme bulunmuş, ancak bu düzelme istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızın kısıtlayıcı yönü, geriye dönük olarak yapılmış olmasıdır. Böyle bir çalışmanın ileriye yönelik düzenlenmesi, ürolojik anomali saptanamayan AH tanılı olgularda sünnetin İYE sıklığına ve büyüme üzerine etkisinin anlaşılmasına daha çok katkı sağlayacaktır.

Sonuç olarak, postnatal dönemde herhangi bir ürolojik anomali saptanamayan AH'li bebeklerin İYE açısından yakın izlemi ve erkek bebeklerin erken sünnet edilmesi İYE sıklığını azaltarak böbrekte gelişebilecek parankim hasarının önlenmesinde önemli rol oynayacak ve dolaylı olarak da bu olgularda büyüme üzerine olumlu katkı sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR


1. Saphiro E. American Academy of Pediatrics Policy Statements on circumcisin and urinary tract infection. *Rev Urol* 1999;1:154-156.
2. Yazıcı M. Etensel B, Sönmez F, Özkısacık S, Gültekin B, Aydın N. Yineleyen idrar yolu enfeksiyonunun önlenmesinde sünnetin etkisi. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2003;4:19-22.
3. Aksu N, Yavascan O, Kangin M et al. Postnatal management of infants with antenatally detected hydronephrosis. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1253-1259. http://dx.doi.org/10.1007/s00467-005-1989-3 PMid:16025288
4. Yavascan O, Aksu N, Anil M et al. Postnatal assessment of growth, nutrition and urinary tract infections of infants with antenatally detected hydronephrosis. *Int Urol Nephrol* 2010;42:781-788. http://dx.doi.org/10.1007/s11255-009-9530-4

PMid:19241137
5. Kangin M, Aksu N, Yavascan O et al. Significance of postnatal follow-up of infants with vesicoureteral reflux having antenatal hydronephrosis. *Iran J Pediatr* 2010;20:427-434. PMid:23056742 PMCid:3446090
6. Bundak R, Neyzi O. Büyüme-Gelişme ve bozuklukları. In: Neyzi O, Ertuğrul TY (eds). Pediatri. 3.ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 2002: 97-98.
7. Saner G. Beslenme ve beslenme bozuklukları. In: Neyzi O. Ertuğrul TY (eds). Pediatri. 3.ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 2002: 205.
8. Ginsberg CM, McCracken GH Jr. Urinary tract infections in young infants. *Pediatrics* 1982;69:409-12.
9. Niku SD, Stock JA, Kaplan GW. Neonatal circumcision. *Urol Clin North Am* 1995;22:57-65. PMid:7855960
10. Wiswell TE, Smith FR, Bass JW. Decrease incidence of urinary tract infections in circumcised male infants. *J Pediatr* 1985;75:901-903.
11. Wiswell TE, Roscelli JD. Corroborative evidence for the decreased incidence of urinary tract infections in circumcised male infants. *J Pediatr* 1986;78:96-99.
12. Wiswell TE. Prepuce presence portends prevalence of potentially perilous periurethral pathogens. *J Urol* 1992;148:739-742. PMid:1386390
13. Fussel EN, Kaack MB, Cherry R, et al. Adherence of bacteria to human foreskins. *J Urol* 1988;140:997-1001.
14. Gorske AL. Circumcision and patient education. *Am J Dis Child* 1980;134:521.
15. Enzenauer RW, Powell JM, Wiswell TE, et al. Decreased circumcision rate with videotape counseling. *South Med J* 1986;79:717-720. http://dx.doi.org/10.1097/00007611-198606000-00017 PMid:3715536
16. Fussel EN, Kaack MB, Cherry R, et al. Adherence of bacteria to human foreskins. *J Urol* 1988;140:997-1001.
17. Craig JC, Knight JF, Sureshkumar P. Effect of circumcision on incidence of urinary tract infection in preschool boys. *J Pediatr* 1996;128:23-27. http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(96)70423-7
18. Nayir A. Circumcision for the prevention of significant bacteriuria in boys. *Pediatr Nephrol* 2001;16:1129-1134. http://dx.doi.org/10.1007/s004670100044 PMid:11793114
19. Male Circumcision. Task force on circumcision. *Pediatrics* 2012;130:e756. PMid:22926175

*İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2013; 3(1):28-32*
doi:10.5222/buchd.2013.028

***Klinik Araştırma***

# Neonatal kolestazda histopatolojik ayırıcı tanı

# Histopathologic differential diagnosis of neonatal cholestasis

**Hülya TOSUN YILDIRIM[1], Gülden DİNİZ[1], Safiye AKTAŞ[1], Ragıp ORTAÇ[1], Malik ERGİN[1], Şeref TARGAN[2], Mustafa BAK[2]**

*[1]Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı, İzmir*
*[2]Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Pediatri Bölümü, İzmir*

**ÖZET**

**Amaç:** Bu çalışmada kolestaz saptanan yenidoğanlardaki karaciğer biyopsi bulgularının değerlendirilmesi ve biliyer atrezi ile neonatal hepatit prevalansının belirlenmesi amaçlanmıştır.
**Gereç ve Yöntem:** İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi'nde 1992 ile 2011 yılları arasında neonatal kolestaz nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılan 153 bebek (0-4 ay) retrospektif olarak incelenmiştir. Bebeklerin biyopsi yapıldığı tarihte gün olarak yaşı, cinsiyeti ve radyolojik inceleme bulguları benzeri parametrelerin birbiriyle ilişkisi değerlendirilmiştir.
**Bulgular:** Olguların 93'ü erkek (%60,8), 60'ı kız (%39,2) olup, ortalama yaş 73,8±30,5 gün (10-120 gün) bulunmuştur. Yüz on yedi olguda (%76,5) ayırıcı tanı tek biyopside yapılmıştır. Histopatolojik olarak 82 bebek (%53,6) neonatal hepatit, 71 bebek (%46,4) biliyer atreziyle uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Kasai operasyonu biliyer atrezili 23 olguda (%32,4), karaciğer transplantasyonu 11 olguda (%15,4) uygulanmıştır. Olguların yaşı ile hastalık arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,010).
**Tartışma:** Bu çalışmada 0-4 aylık neonatal kolestazlı bebeklerin karaciğer biyopsi bulgularının kapsamlı profili çıkartılmıştır. Bu hastalıklarda ayırıcı tanı için ipuçları tartışılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Neonatal koleastaz, ayırıcı tanı, karaciğer biyopsisi

**ABSTRACT**

**Aim:** We aimed to evaluate liver biopsy findings of neonatal patients with cholestasis and to determine the prevalence of biliary atresia and neonatal hepatitis.
**Material and Methods:** We retrospectively reviewed liver biopsy findings of 153 newborn (0-4 months) patients with neonatal cholestasis between 1992 and 2011 at Izmir Dr. Behcet Uz Children's Hospital. The relationship among some parameters such as age, sex and findings of radiological investigations was assessed.
**Results:** This series consisted of 93 (60.8%) boys and 60 (39.2%) girls with a mean age of 73.8±30.5 days (10-120 days). Differential diagnosis was made with only one biopsy in 117 cases (76.5%). Histopathologically 82 children (53.6%) were diagnosed as neonatal hepatitis and 71 children (46.4%) as biliary atresia. Kasai operation was performed in 23 children (32.4%) with biliary atresia and transplantation was performed in 11 children (15.4%). There was a statistical significant relationship between the age of children and diagnosis (p=0.010).
**Discussion:** In the present study, a comprehensive picture of the liver biopsy findings of newborn babies with neonatal cholestasis was revealed. The clues of differential diagnosis in these disorders were discussed.

**Key words:** Neonatal cholestasis, differential diagnosis, liver biopsy findings

**Alındığı tarih:** 31.07.2012
**Kabul tarihi:** 13.09.2012

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

## GİRİŞ

Kolestaz; safranın oluşumunda, sekresyonunda veya drenajındaki bozukluk sonucu ortaya çıkar [1]. Kolestazın en kolay saptanan bulgusu safra içeriğindeki bilirubinin birikimi sonucu ortaya çıkan sarılıktır. Bilirubin, hem halkası bulunduran hemoglobin, myoglobin, sitokrom, katalaz gibi proteinlerden kaynaklanır [2].

Neonatal sarılık; yenidoğan döneminde karşılaşılan, birçok hastalığa eşlik edebilecek ve ileri tetkikleri gerektiren bir durumdur. Öncelikle sarılığa yol açan patolojinin prehepatik olup olmadığının belirlenmesi şarttır. Bu amaçla serum total, direkt ve indirekt bilirubin düzeyi ölçülür. Neonatal kolestaz olarak tanımlanan tablo direkt (konjuge) bilirubin artışıyla karakterizedir. Hepatitis B, CMV infeksiyonu ve kızamıkçık benzeri bazı enfeksiyonlar ve konjenital metabolizma bozuklukları da neonatal kolestaza yol açar. Metabolizma hastalıkları olarak da en sık α1-antitripsin eksikliği, galaktozemi ve safra asiti sentez defektleri bu tabloya neden olabilir. Ancak, unutulmaması gereken mitokondrial DNA mutasyonları gibi ultrastrüktürel hastalıklar, hatta perinatal asfiksi benzeri durumların da benzer tabloya yol açabileceğidir [3-10].

Neonatal kolestazların değerlendirilmesinde benimsenen algoritmayı Kuzey Amerikan Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (North American Society for Pediatric Gastroenteroloji, Hepatology and Nutrition/ NASPGHAN) 2004 yılında yayınlamıştır ve hâlâ dünyada yaygın olarak kabul görüp uygulanmaktadır [11]. Bu algoritmaya göre öncelikle konjuge hiperbilirubinemi tanımına açıklık getirilmiş ve total bilirubin düzeyi 5 mg/dl düzeyine dek olan yenidoğanlarda 1 mg/dl'ın üzerindeki; total bilirubin düzeyi 5 mg/dl'nin üzerinde olanlarda ise bu değerin %20'sini aşan konjuge bilirubin düzeyi konjuge hiperbilirubinemi olarak kabul edilmiştir. Eğer 2 haftalık bebekte konjuge bilirubin düzeyi kabul edilen sınırı geçiyorsa ileri değerlendirme basamaklarına geçilir. Anne sütüyle beslenen yenidoğanlarda, fizyolojik anne sütü sarılığı gözlenebileceğinden, ileri tetkik aşaması 1 hafta daha ertelenebilir [3-11].

Bu çalışmada 1992-2011 yılları arasındaki 20 yıllık sürede İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Patoloji Laboratuvarı'nda incelenen, 0-4 aylık neonatal kolestazlı bebeklerin karaciğer biyopsi tanıları retrospektif olarak değerlendirilmiş ve sonuçlar literatür bulgularıyla kıyaslanmıştır. Bu değerlendirme sırasında histopatolojik ve klinik özelliklerin uyumunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Retrospektif tanımlayıcı tipte olan bu çalışmaya, İzmir Behçet Uz Çocuk Hastanesi patoloji biriminde 1992-2011 yılları arasında incelenen karaciğer biyopsileri arasında, yenidoğan ve çocuk servislerine yatırılan, 0-4 ay arası sarılıklı 153 bebekten alınan biyopsiler dâhil edilmiştir. Biyopsinin alındığı tarihte olguların gün olarak yaşı, cinsiyeti, kaç kez biyopsi gönderildiği, Kasai operasyonu uygulanıp uygulanmadığı benzeri bilgiler göz önünde bulundurularak veri toplama formu oluşturulmuş ve verilerin analizi SPSS 9.05 programında yapılmıştır. Tüm bulguların birbiriyle ilişkisinin değerlendirilmesinde Spearman Korelasyon Analizi ve Mann Whitney U testi uygulanmış; $p<0.05$ sonuçlar anlamlı kabul edilmiştir.

Karaciğer dokularından hazırlanan parafin bloklardan ortalama 3-5 mikron kalınlıkta kesitler alınıp, standart olarak Hematoksilen-Eosin (H&E), Periodik asit schiff (PAS), diastazlı PAS (dPAS), Gomori trikrom, Gomori retikülin, Pearl Prusya mavisi boyamaları uygulanmıştır. Işık mikroskopik incelemelerde total portal alan sayısı, fibrozis, ekstramedüller hematopoez ve kanaliküler kolestaz varlığı, dev hücre oluşumu, yangısal hücre profili benzeri değişiklikler açısından değerlendirme yapılmıştır.

## BULGULAR

Biyopsi uygulanan 153 hastanın yaş dağılımı

10-120 gün arasında olup, yaş ortalaması 73,8±30,5 gündü. Olguların 93'ü erkek (%60,8) 60'ı (%39,2) kızdı. En fazla biyopsi 2004 yılında (n=19), en az biyopsi 1995 yılında (n=3) incelenmişti. Olguların %76,5'unda (n=117) tek bir karaciğer biyopsisi tanı için yeterli bulundu. Radyolojik incelemeler sonucu ağrılıklı olarak biliyer atrezi düşünülüp, cerrahi girişim uygulanan 23 olguda, intraoperatif kama biyopsileriyle de tanı gerçekleme yapıldı. Yalnızca 13 olguda (%8,5) biyopsi yinelemesi gerekti. Tek biyopside tanı konamayıp, arada kalınan ve biyopsi yinelemesi istenen olguların 7'si neonatal hepatit, 6'sı ekstrahepatik safra yolları obstrüksiyonuyla uyumlu olarak değerlendirildi. Histopatolojik olarak 82 olgu (%53,6) neonatal hepatit lehine tanı aldı. Hem neonatal hepatit (n=51, %62,2'si) hem de biliyer atrezi tanısı (n=42, %59,2) alan bebeklerin çoğu erkekti. Biliyer atrezi tanısı alanların 23'üne (%32,4) Kasai operasyonu, 11'ine (%15,4) karaciğer transplantasyonu uygulandı. Transplantasyona giden olguların 4'üne daha önce Kasai operasyonu uygulanmıştı. Çalışmamıza hasta izlem sonuçları dâhil edilmediğinden, tanıdan sonra tedavilerini ve takiplerini başka merkezlerde sürdüren hastalar belirlenemedi. Olguların özellikleri Tablo 1'de özetlendi (Tablo 1). Tüm serideki kız (74,8±27,9 gün) ve erkek (73,2±32,2 gün) bebeklerin yaş ortalaması arasında belirgin fark yoktu. Buna karşılık neonatal hepatitli olguların ortalama yaşı 67,7±28,5 gün bulunurken, biliyer atrezili olguların biyopsi tarihindeki ortalama yaşı 81±31,4 idi. Mann Whitney U testinde tanı ile hasta yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki (p=0,010) saptandı.

**Tablo 1. Olguların tanılarına göre dağılımları.**

| Tanı | Neonatal hepatit | Biliyer atrezi |
|---|---|---|
| Cins | 51 erkek (%62,2)<br>31 kız (%37,8) | 42 erkek (%59,2)<br>29 kız (%40,8) |
| Yaş (gün) | 67,78±28,5 | 81,04±31,4 |
| Biyopsi sayısı | Tek 75 (%91,5),<br>birkaç 7 (%8,5) | Tek 42 (%59,2),<br>birkaç 6 (%8,5)<br>intraoperatif kama biyopsi 23 (%32,4) |

## TARTIŞMA

Ekstrahepatik safra yolları atrezisi (biliyer atrezi); safra kanallarının inflamatuvar fibrotik bir süreçle progresif destrüksiyonuyla karakterize bir tablo olup, yaklaşık 10 bin canlı doğumda bir görülen bu hastalığın etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Olguların yalnızca küçük bir bölümü safra kanalının morfogenezisindeki defekt sonucu gelişir. Daha sık görülen perinatal formunun etiyolojisinde başta reovirus ve rotavirus olmak üzere viral infeksiyonlar, immün sistem kaynaklı safra kanal hasarı ve otoimmünite suçlanmaktadır [12-16]. Perinatal formunun etiyopatogenezi ne olursa olsun, bebek yenidoğan döneminde sarılık varlığı ve renksiz dışkılama dışında sorunsuzdur. Oysa neonatal hepatit olgularında altta yatan sepsis, üriner infeksiyon, asfiksi, metabolik ve mitokondrial hastalık benzeri etkene bağlı olarak emmeme, düşük doğum ağırlığı, prematüre doğum gibi sağlık kuruluşlarına erken başvurmayı gerektirecek bulgular daha sıktır. Bu nedenle biliyer atrezide ailelerin sosyoekonomik gelişmişlik düzeyine bağlı olarak tanıda gecikme durumu daha olası görünmektedir. Çalışmamızda da olguların histopatolojik tanı anındaki yaşlarında, benzer bir süre farkı dikkati çekmektedir. Neonatal hepatitli olguların biyopsi yapıldığı tarihteki ortalama yaşı 67,7±28,5 gün bulunurken, biliyer atrezili olguların biyopsi tarihindeki ortalama yaşı 81±31,4 idi. Mann Whitney U testinde tanı ile hasta yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki (p=0,010) saptandı.

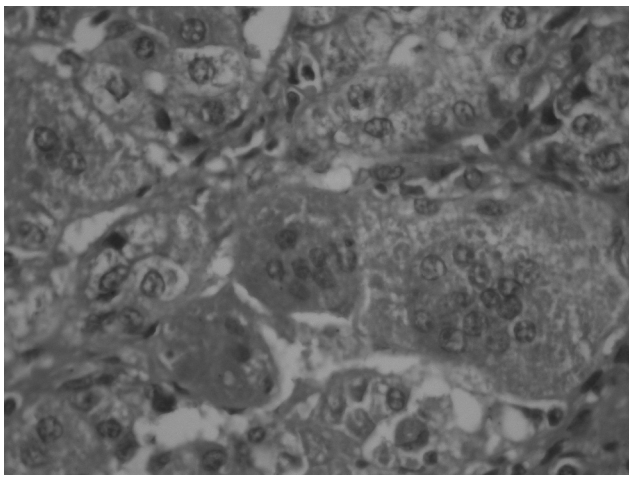
Neonatal kolestaz varlığında temel ayırıcı tanı; 2 aydan önce Kasai porto-enterostomisi yapılabilirse kendi karaciğeriyle daha uzun yaşam şansı olan biliyer atrezi ile birçok etkene bağlı gelişebilen ve acil cerrahi girişim gerektirmeyen neonatal hepatit arasındadır. Değişik çalışmalarda ilk 2 ayda Kasai operasyonu yapılanlarda sağkalım %90, 2-3 ay arası yapılanlarda %50, 3 aydan büyük opere edilenlerde %15 civarında bildirilmektedir [15-17]. Serimizdeki Kasai operasyonu uygulanan biliyer atrezi olgularının yalnızca 9'unda (%39,1) operasyon 2 aylıktan

daha küçük, 10'u (%43,4) 3 aylıktan büyüktü. Kasai portoenterestomisi yapılan 23 olgunun 4'üne izleyen 0-5 yıl içinde transplantasyonu gerçekleştirildi. Transplantasyon yapılanlardan yalnızca 1'i tanı anında 2 aylık olup, 6 yılı aşkın süredir sağ ve izlemdedir. Diğer 3 olgu da tanı anında 3 aydan büyük olup, 2'si transplantasyon sonrası 2 yıl içinde kaybedilmiştir.

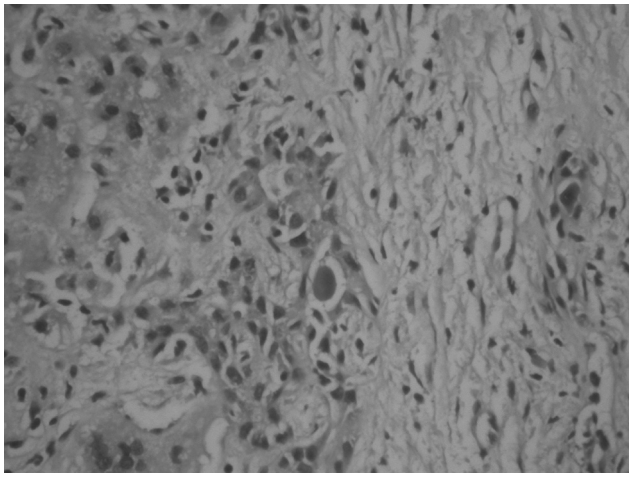
Neonatal kolestaz ayırıcı tanısında en başta yapılacak non-invazif inceleme abdominal ultrason incelemesi olup, serimizde tüm olgulara uygulanmıştır. Bu inceleme Caroli Hastalığı, safra taşı veya çamuru, koledok kisti benzeri durumların da hızla tanınması için idealdir [1-3]. Serimizdeki olguların 3'ünde (%2,1) koledok kisti saptanıp, cerrahi girişim uygulanmıştır.

Patolojik inceleme için yeterli doku örneğinin gönderilmesi önemlidir. Alınan biyopside genellikle 8-10 portal alan bulunması istenir. Beşin altında portal alan bulunması durumunda biyopsi yetersiz kabul edilir [1,2]. Çalışmamızda yalnızca 1 biyopsi (%0,7) yetersiz olarak raporlanmış ve biyopsi yinelenmesi istenmiştir. Ancak, klinik ve laboratuvar bulgular açısından neonatal hepatit lehine değerlendirilen 35 günlük erkek olgudan yeniden biyopsi alınmamıştır.

Neonatal kolestaza yol açan etken ne olursa olsun, mikroskobik bulgular benzerdir. Bu nedenle, histopatolojik bulguların varlığını ve şiddetini skorlamak ayırıcı tanıda yardımcıdır [1,2,17,18]. Çalışmamızda incelenen biyopsilerin hepsinde hepatositlerde değişken



**Resim 1. Neonatal hepatit olgusunda belirgin dev hücre oluşumu (HEx 400).**



**Resim 2. Biliyer atrezide prolifere duktuslar ve portal alandaki safra duktusu içinde safra tıkaçları (HEx100).**

derecelerde ödem, multinükleasyon, kolestaz ve portal inflamasyon saptandı. Lobüler inflamasyon değişik şiddette olup, ayırıcı tanı açısından katkı sağlamadı. Neonatal hepatit lehine yorumlanan olgularda multinükleer dev hepatositler (Resim 1) ve retiküler çatı değişiklikleri daha belirgindi. Atrezilerde ise kolestaz daha şiddetli olup, duktuler reaksiyon daha baskın bir bulguydu. Tüm olgularda karaciğer parankiminde, hepatositlerin sitoplazmalarında ve sinüzoidlerde safra birikimi izlendi. Portal alanlarda ödem, safra yolu epiteli üzerinde polimorf lökositler ve duktuler proliferasyon gibi bulguların varlığı ve portal alanda safra duktusları içerisinde safra tıkacı görülmesi (Resim 2) ise biliyer atrezi lehine yorumlandı. Fibröz portal genişleme ve safra duktus proliferasyonu, ekstrahepatik safra yolları atrezisinde beklenen bulgular olduğundan uygulanan Gomori trikrom bağ dokusu boyası ile bu özellikler irdelendi. Arada kalınan olgularda sitokeratin 7 ile immün histokimyasal inceleme duktuler proliferasyonu belirgin olarak izlememizi sağladı [19]. Ancak, yine de 13 olguda (%8,5) tek biyopsi ile kesin tanı konulamadı ve biyopsi tekrarı gerekti. Tek biyopside tanı konamayan olguların dağılımı dengeli olup, yinelenen biyopsilerde neonatal hepatit ve biliyer atreziyle uyumlu olarak değerlendirilen olgular aşağı yukarı eşit sayıdaydı.

Farklı araştırmacılar tarafından da belirtildiği gibi, neonatal kolestazlı olguların histopatolojik ince-

lemesinde gri zonu oluşturan ara olgular vardır ve ayırıcı tanı ancak yinelenen biyopsilerle mümkün olabilmektedir. Aslında biyopsi tekrarının nedeni, biyopsilerdeki histopatolojik değişikliklerin şiddetinde farklılık olup olmadığını gözlemektir. Çünkü neonatal hepatitlerde bulguların şiddetinde gerileme olmasa bile progresyon beklenmez. Oysa biliyer atrezide tipik olarak progresyon gözlenir.

Sonuç olarak, biliyer atrezinin en önemli özelliklerden birisi siroza doğru kesinlikle ilerleme olduğundan, ayırıcı tanıda zorluk yaşanan olgularda biyopsinin yinelenmesi tanıda en yararlı yol olarak görülmektedir [15-19]. Çalışmamızdaki en büyük eksiklik olguların retrospektif kesitsel ele alınması olup, neonatal kolestaza yol açan patolojilerde histopatolojik ayırıcı tanı ipuçlarına ancak olguların izleminin de yapıldığı daha geniş serilerde ulaşılabilecektir.

## KAYNAKLAR


1. Crawford JM. Liver and biliary tract. In: Robbins and Cotran Pathologic basis of disease. China, Elsevier-Saunders, 2005: 877-937.
2. Stocker T, Husain AN, Dehner LP, Chandra RS. The Liver, Gallbladder and Biliary Tract In: Pediatric Pathology, Philadelphia, Lippincott, William and Wilkins, 2001, p917-1033.
3. Diniz AG. Yaşam Fabrikası. In: Cansel'in Otobiyografisi. Ankara, Başak Matbaası, 2009: 200-249.
4. Sokol RJ, Mack C. Etiopathogenesis of biliary atresia. *Semin Liver Dis* 2001;21(4):517-24. http://dx.doi.org/10.1055/s-2001-19032 PMid:11745039
5. Kul M, Tunç T. Neonatal Kolestaz. *Turkiye Klinikleri J Pediatr* 2009;18(2):105-16.
6. Öztürk Y, Çabuk N, Büyükgebiz B. Neonatal Kolestazda Yaklaşım. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2000;20(3):178-186.
7. Lee WS, Chai PF. Clinical features differentiating biliary atresia from other causes of neonatal cholestasis. *Ann Acad Med Singapore* 2010;39(8):648-54. PMid:20838708
8. Vajro P, Amelio A, Stagni A, Paludetto R, Genovese E, Giuffré M, DeCurtis M. Cholestasis in newborn infants with perinatal asphyxia. *Acta Paediatr* 1997;86(8):895-8. http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.1997.tb08619.x
9. Fellman V, Kotarsky H. Mitochondrial hepatopathies in the newborn period. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011;16(4):222-8. http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2011.05.002 PMid:21680270
10. Gartner LM, Herschel M. Jaundice and breastfeeding. *Pediatr Clin North Am* 2001;48(2):389-99. http://dx.doi.org/10.1016/S0031-3955(08)70032-4
11. Moyer V, Freese DK, Whitington PF, Olson AD, Brewer F, Colletti RB, Heyman MB. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39(2):115-28. http://dx.doi.org/10.1097/00005176-200408000-00001 PMid:15269615
12. Yamaguti DC, Patrício FR. Morphometrical and immunohistochemical study of intrahepatic bile ducts in biliary atresia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23(9):759-65. http://dx.doi.org/10.1097/MEG.0b013e32832e9df0
13. Balamourougane P, Dattagupta S, Bhatnagar V. Evaluation of ultrastructural changes by electron microscopy in neonatal cholestasis. *Trop Gastroenterol* 2009;30(3):167-70. PMid:20306754
14. Changho S, Ahmed AA. Neutrophils in biliary atresia. A study on their morphologic distribution and expression of CAP37. *Pathol Res Pract* 2010;206(5):314-7. http://dx.doi.org/10.1016/j.prp.2010.02.001 PMid:20399025
15. Sharma S, Das P, Dattagupta S, Kumar L, Gupta DK. Liver and portal histopathological correlation with age and survival in extra hepatic biliary atresia. *Pediatr Surg Int* 2011;27(5):451-61. http://dx.doi.org/10.1007/s00383-010-2845-5 PMid:21253752
16. Chardot C. Biliary atresia. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:28. Doi: 10.1186/1750-1172-1-28. http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-1-28 PMid:16872500 PMCid:1560371
17. Lee WS, Looi LM. Usefulness of a scoring system in the interpretation of histology in neonatal cholestasis. *World J Gastroenterol* 2009;15(429):5326-5333.
18. Aktas S, Diniz G, Ortac R. Quantitative analysis of ductus proliferation, proliferative activity, Kupffer cell proliferation and angiogenesis in differential diagnosis of biliary atresia and neonatal hepatitis. *Hepatogastroenterology* 2003;50(54):1811-3. PMid:14696411
19. Azar G, Beneck D, Lane B, Markowitz J, Daum F, Kahn E. Atypical morphologic presentation of biliary atresia and value of serial liver biopsies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34(2):212-5. http://dx.doi.org/10.1097/00005176-200202000-00020 PMid:11840042

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2013; 3(1):33-37
doi:10.5222/buchd.2013.033



# Ciddi vernal keratokonjonktivitli çocuklarda topikal %0.05 siklosporin A tedavisi

# Topical 0.05% cyclosporin A therapy in children with severe vernal keratoconjunctivitis

**Emine ŞEKER ÜN, Şenay AŞIK NACAROĞLU**

*Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir*

**ÖZET**

**Amaç:** Ciddi vernal keratokonjonktivitli çocuklarda %0.05 siklosporin A tedavisinin etkinliğini araştırmak.
**Gereç ve Yöntem:** 2010-2012 tarihleri arasında kliniğimizde vernal keratokonjonktivit tanısı alan 19 hasta çalışmaya dâhil edildi. Vernal keratokonjonktivitli olguların tanısı tipik klinik bulguların varlığına göre konuldu. Tüm hastaların semptom ve bulguları skorlandı. Hastalara topical siklosporin tedavisi başlandı. Üçüncü ve 6. ayda yine semptom ve bulgu skorlamaları yapıldı.
**Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması 10.1±1.7 idi. Olguların 12'si erkek, 7'si kadındı. Hastaların semptom skorlarında hem 3. ay hem de 6. ay kontrollerinde belirgin iyileşme saptandı. Hastaların bulgu skorlarında 3. ay kontrollerinde iyileşme belirgin değil iken, 6. ay kontrollerinde belirgin iyileşme ortaya çıkmıştır. Hastaların hiçbirinde tedaviyi kesmeyi gerektiren yan etki ortaya çıkmamıştır.
**Sonuç:** Ciddi aktif vernal keratokonjonktivitli hastalarda topikal %0.05 siklosporin A tedavisi klinik semptom ve bulgularda anlamlı düzelme sağlamıştır. Olgularda steroid gereksinimi belirgin olarak azalmıştır. İlaç lokal olarak iyi tolere edilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Vernal keratokonjonktivit, siklosporin A, prognoz

**ABSTRACT**

**Objective:** To investigate the effectiveness of 0.05% cyclosporin A therapy in children with severe vernal keratoconjunctivitis.
**Material and Methods:** Between 2010 and 2012, 19 patients with a diagnosis of vernal keratoconjunctivitis were enrolled in the study. The diagnosis of vernal conjunctivitis was made according to the presence of typical clinical symptoms. The symptoms and signs determined in the patients were separately scored. For each patient, topical cyclosporine treatment was initiated, and at the 3. and 6. months of the therapy, scoring of the symptoms and signs were performed again.
**Results:** The mean age of the participating patients (12 males, 7 females) was 10.1±1.7 years. The scores of the symptoms showed significant improvement during the controls performed at the 3rd and 6th months of the treatment. Despite the scores were not significantly improved at the 3rd month of the treatment, significant improvements were observed during the controls at the 6th month of the treatment. No adverse effects which caused the cessation of treatment were observed.
**Conclusion:** Topical 0.05% cyclosporine A treatment was proved to cause significant improvement in clinical signs and symptoms in severe patients with active vernal keratoconjunctivitis. The need for steroids was found to be significantly reduced in these cases. The drug is well tolerated locally.

**Key words:** Vernal keratoconjunctivitis, cyclosporine A, prognosis

**Alındığı tarih:** 06.08.2012
**Kabul tarihi:** 04.10.2012

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Emine Şeker Ün, Gaziler Cad. No:468, Yenişehir-İzmir
**e-mail:** sitki@doctor.com

## GİRİŞ

Vernal keratokonjonktivit (VK), konjonktivanın bulber ve palpebral kısımlarıyla birlikte korneayı da içine alan alerjik bir enflamasyondur [1]. Vernal keratokonjonktivitin yaşam kalitesini bozan semptomlarının yanı sıra kesin tedavisinin olmaması hastanın ve ebeveynlerinin hekime karşı olan güven duygularının sarsılmasına neden olmaktadır [2]. Klinik araştırmalar VK'in puberte başlangıcında yatıştığını göstermekte-

dirler fakat puberteye kadar hastalığın gidişatını kontrol edebilmek için bazı terapotik önlemler alınmalıdır. Sonuç olarak, bazı olgularda kalıcı görme azlığı yaratan okuler yüzey değişiklikleri görülebilmektedir [3]. Vernal keratokonjonktivitde kullanılan ilaçlar çok çeşitlilik gösterir, ancak hiçbiri VK'in çok yönlü patofizyolojisinin tüm yönlerini tedavi etmeye yetmez.

Bu çalışmada; topikal antihistaminik ve mast hücre stabilizatörü tedavisiyle semptomları kontrol altına alınamayan hastalarda (ciddi VK'li hastalar), kronik steroid kullanımına bağlı komplikasyonları en aza indirmek amacıyla kullanılan topikal siklosporin tedavisinin etkinliğini araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

2010-2012 yılları arasında kliniğimizde VK tanısı alan, topikal antihistaminik ve mast hücre stabilizatörü tedavisinden yarar görmeyen 19 hasta çalışmaya alındı. Hastaların detaylı bir şekilde anamnezleri alınarak, sistemik ve oftalmoloijk muayeneleri yapıldı. Sistemik alerjik hastalığı olan, atopik keratokonjonktivit, blefarit, kuru göz sendromu, viral veya bakteriyel konjonktivit bulgusu olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Vernal keratokonjonktivitli olguların tanısı tipik klinik bulguların varlığına göre konuldu. Tedaviye başlamadan 1 hafta önce tüm hastaların kullanmakta oldukları topikal antihistaminik ve/veya mast hücre stabilizatörü ilaçlar kesildi. Hiçbir hastada sistemik steroid ve/veya immünsüpresif tedavi kullanımı yoktu. Çalışma için etik kurul onayı alınarak hastalar bilgilendirildi ve yazılı onamları alındı.

Tüm hastaların tedavi öncesi semptom ve bulguları skorlandı. Hastalara topikal %0.05 siklosporin ile 6 aylık tedavi planı yapıldı. Hastaların iki haftada bir kez rutin göz muayenesi yapıldı. Hastalara 3. ve 6. ayda yine semptom ve bulgu skorlamaları yapıldı. Hastalar tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ve 6. ay skorları açısından Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ile değerlendirildi. P<0.05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Hastalara tedavi öncesi Tablo 1'de belirtilen değerlere göre skorlama yapıldı.

## BULGULAR

Olguların yaşları 7 yıl ile 14 yıl arasındaydı (10.1±1.7). Olguların 12'si (%63.1) erkek, 7'si (%36.9) kadındı. Hastaların 12'sinde (%63.1) VK dışında başka alerjik patoloji saptanmazken, 7 hastada (%36.9) alerjik rinit saptandı.

Hastaların 3. ay değerlendirmesinde başlangıç skorlarına gore tüm semptomlarda istatistiksel olarak azalma saptanmıştır (p<0,05). Bulgu skorlarına bakıldığında ise neovaskülarizasyon ve papiller hipertrofi bulgusunda değişiklik olmamıştır. Keratit ve hiperemi bulgusunda azalma olmuş, ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı düzeyde saptanmamıştır (p>0,05).

Hastaların 6. ay değerlendirmesinde yine başlangıç skorlarına göre tüm semptomlarda istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır (p<0,05). Bulgu

**Tablo 1. Semptom-bulgu skorlaması.**

| Semptom-Bulgu | 0 | 1 | 2 | 3 |
|---|---|---|---|---|
| Kaşıntı | Yok | Nadir | Sık | Sürekli |
| Sulanma | Yok | Hafif | Orta | Şiddetli |
| Fotofobi | Yok | Hafif | Orta | Şiddetli |
| Yabancı cisim hissi | Yok | Hafif | Orta | Şiddetli |
| Hiperemi | Yok | Hafif | Orta | Şiddetli |
| Papiller hipertrofi | Yok | Hafif | Orta | Şiddetli |
| Keratit | Yok | Hafif noktasal | Yaygın noktasal | Shield Ülseri |
| Korneal Neovaskülarizasyon | Yok | 1 kadran | 2 kadran | 3 kadran |

• *15 No'lu kaynaktan alınmıştır.*

**Tablo 2. Semptom ve bulgu skor ortalamaları.**

| Semptom-Bulgu | Tedavi Öncesi Skor | 3. ay Skor | 6. ay Skor |
|---|---|---|---|
| Kaşıntı | 2,63±0.49 | 1,84±0.50 | 0,84±0.37 |
| Sulanma | 2,57±0.50 | 1,78±0.45 | 0,89±0.31 |
| Fotofobi | 2,57±0.50 | 1,84±0.50 | 0,84±0.37 |
| Yabamcı cisim hissi | 2,68±0.47 | 1,89±0.41 | 0,84±0.37 |
| Hiperemi | 2,47±0.51 | 2,42±0.50 | 0,52±0.61 |
| Papiller hipertrofi | 2,63±0.49 | 2,63±0.49 | 1,57±0.50 |
| Keratit | 0,36±0.49 | 0,26±0.45 | 0,05±0.22 |
| Neovaskülarizasyon | 0,36±0.59 | 0,36±0.59 | 0,26±0.45 |

• *15 No'lu kaynaktan alınmıştır.*

skorlarına bakıldığında ise hiperemi, papiller hipertrofi ve keratit bulgusunda başlangıç skorlarına göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır (p<0,05). Neovaskülarizasyon skorunda da azalma saptanmıştır. Ancak, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05).

Bir hastanın bir gözünde tedavinin 1. ayında medikal tedaviye dirençli shield ülser saptandı. Hastaya üst tarsal papiller kriyoterapi ve akabinde topikal %0.2'lik mitomycin C uygulandı. Tedaviye topikal siklosporin A ile devam edildi. Bu hastada 6. ay kontrolde düzelme gözlendi.

Olgularda topikal %0.05 siklosporin A kullanımına bağlı herhangi bir yan etki izlenmedi.

Hastaların semptom ve bulgu skor ortalamaları Tablo 2'de özetlenmiştir.

## TARTIŞMA

Topikal kortikosteroidler VK'in semptom ve bulgularının kontrolünde en efektif ilaçlardır. Ancak, uzamış steroid kullanımı katarakt, glokom, viral ve fungal infeksiyonlara artmış duyarlılığa sebep olur [2]. Kortikosteroidler en etkili ilaçlar olmasına karşın VK'in steroid rezistan formları da ender değildir ve alternatif tedavi gerektirir [4].

Biz de çalışmamızda topikal antihistaminik ve mast hücre stabilizatörü tedavisinden yarar görmeyen ciddi VK'li 19 hastaya 6 ay süre ile günde 4 kez topikal %0.05 siklosporin tedavisi uyguladık. Hasta grubumuzda topikal steroid gerekmeksizin bulgu ve semptomlarda iyileşme saptadık.

Siklosporin VK'in semptom ve bulgularını azaltan fungal bir metabolittir. Kalsiyuma bağlı IL-2 üretimini engelleyen bir siklik peptiddir. Sitoplazmaya geçen siklosporin A, reseptörü olan siklofiline bağlanarak kasinörin isimli enzimin aktivitesini ve bu yolla nükleer faktör aktivasyonunu engeller. Böylece başta IL-2 olmak üzere birçok mediyatörün sentezlenmesini engelleyerek lenfosit proliferasyonunu azaltır [5]. Yapılan bir çalışmada ciddi VK olgularını tedavi etmek için yağ solüsyonunda hazırlanmış %2'lik siklosporin göz damlası kullanılmıştır. Siklosporin tedavisiyle semptomlarda %86 oranında azalma saptanmıştır [5].

Plasebo kontrollü, randomize bir çalışmada %2'lik siklosporin solüsyonunun atopik keratokonjonktivitte steroid gereksinimini azalttığı saptanmıştır [6].

Yağ içerisinde hazırlanmış siklosporin solüsyonunun kullanımında yağ bileşenine bağlı; kapak cildi maserasyonu, alerjik reaksiyon ve uygulama sırasında vizyon bulanıklığı gibi yan etkiler sık görülmektedir. Çalışmamızda su bazlı yağ emülsiyonu olarak hazırlanan %0.05'lik siklosporin preparatı kullanıldı. Hastalarda cild maserasyonu, uygulama sırasında vizyon bulanıklığı gibi bulgular saptanmadı.

Benzer şekilde bir başka çalışmada su içerisinde yağ emülsiyonu olarak formüle edilen %0.05 derişimli siklosporin A atopik keratokonjonktivit olgularında kullanılmış ve tedavi süresince yan etki olmaksızın semptom ve bulgularda belirgin hafifleme, steroid gereksiniminde azalma izlenmiştir [7].

Ülkemizden yapılan bir çalışmada siklosporin (%0.05) preparatı alerjik keratokonjonktivitli olgularda bulgu ve semptomlarında azalma sağlamaktadır [8].

Ülkemizden yapılan bir başka çalışmada, ağır seyirli VK olgularında topikal siklosporin tedavisi ile korneal tutulumda daha belirgin olmak üzere semptom ve bulgularda iyileşme olduğunu bildirmişlerdir [9].

Bizim çalışmamızda da neovaskülarizasyon bulgusu dışında tüm semptom ve bulgularda 6 aylık tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptandı.

Çalışmamızda sitopatolojik değerlendirme yapılmamıştır. Ancak, siklosporinin etkinliğini sitopatolojik olarak destekleyen bir çalışmada; ciddi VK'li 54 hastaya üç ay %0.05 siklosporin A tedavisi sonrası yapılan impresyon sitolojisinde, goblet hücre dansitesinin belirgin olarak arttığı bildirilmiştir [10].

Ciddi VK tedavisinde %1.25 ve %1 siklosporin kullanımının etkinliğinin araştırıldığı çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, ilacın kullanımının 4. haftasında serum siklosporin düzeyleri kontrol edilmiş, ancak tespit edilebilir bir yükselme saptanma-

mıştır [11]. Çalışmamızda kullanılan %0.05'lik siklosporin A dozu mevcut çalışmalardaki dozların çok altındadır.

Vernal keratokonjonktivitli 156 çocuk hasta ile yapılan bir başka çalışmada topikal siklosporin tedavisi uzun dönemde etkili ve güvenli olarak bulunmuştur [12]. Biz de çalışmamızda tedavi sırasında ve sonrasında tedaviyi sonlandıracak bir yan etkiyle karşılaşmadık.

Tanaka ve ark. korneal komplikasyonların eşlik ettiği VK olgularında papiller rezeksiyon sonrası 2 dk. süreyle %0.02 derişimli mitomycin C uygulanımının etkin ve güvenilir olduğunu bildirmiştir [13]. Yüzde 0.01 derişiminde hazırlanan mitomisin-C göz damlalarının VK hastalarındaki topikal steroidlere ve mast hücre stabilizatörlerine dirençli mukus salınımını, konjonktival hiperemiyi ve limbal ödemi azaltıklarına dair yayınlar mevcuttur [14,15]. Bizim çalışmamızda da bir hastanın bir gözünde medikal tedaviye dirençli shield ülserinde kriyoterapi ve mitomisin-c uygulaması ile yanıt aldık.

Çalışmamızda kullandığımız klinik semptom ve bulgu skorlama sistemi, pek çok çalışmada ilaç etkinliği ve hastalığın seyrini göstermek amacıyla kullanılan bir yöntemdir [15-18]. Semptom skorlaması subjektif açıklamalara dayansa da iyi tanımlanmış skor tablosu ile standart bir veri alınarak hastalığın ciddiyeti ve seyri takip edilebilmektedir.

Sonuç olarak, Aktif VK'li hastalarda topikal %0.05 siklosporin A tedavisi klinik semptom ve bulgularda anlamlı düzelme sağlamıştır. Olgularda steroid gereksinimi belirgin olarak azalmıştır. İlaç lokal olarak iyi tolere edilmektedir.

## KAYNAKLAR


1. Kanski JJ. Clinical ophthalmology, A systematic approach, 6th ed, Butterworth, Oxford 2007; 100-149.
2. Ilyas H, Slonim CB, Braswell GR, Favetta JR, Schulman M. Long term efficacy of Loteprednol etabonalte 0.2% in the treatment of seasonal and perennial allergic conjunctivitis. *Eye Contact Lens* 2004;30:10-13. http://dx.doi.org/10.1097/01.ICL.0000092071.82938.46 PMid:14722462
3. Bonini S, Bonini S, Lambiase A et al. Vernal keratoconjunctivitis revisited. A case series of 195 patients with long-term followup. *Ophthalmology* 2000;107:1157-1163. http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(00)00092-0
4. Kumar S, Vernal keratoconjunctivitis: a major review. *Acta Ophtalmol* 2009;87(2):133-47. http://dx.doi.org/10.1111/j.1755-3768.2008.01347.x PMid:18786127
5. BenEzra D, Pe'er J, Brodsky M, Cohen E. Cyclosporine eye drops for the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1986;101:278-282. PMid:3953723
6. Hingorani M, Moodaley L, Calder VL, et al. A randomized, placebo-controlled trial of topical cyclosporin A in steroiddependent atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 1998;105:1715-20. http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(98)99043-1
7. Akpek EK, Dart JK, et al. A randomised trial of topical cyclosporin 0.05% in topical steroid-resistant atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 2004;111:476-82. http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2003.05.035 PMid:15019322
8. Ozcan AA, Ersoz TR & Dulger E. Management of severe allergic conjunctivitis with topical cyclosporine 0.05% eye drops. *Cornea* 2007;26:1035-1038. http://dx.doi.org/10.1097/ICO.0b013e31812dfab3 PMid:17893529
9. Avunduk AM, Kapıcıoğlu Z, Erdöl H, Akyol N. Ağır seyirli vernal keratokonjonktivit vakalarında topikal siklosporin tedavisinin etkinliğinin klinik olarak değerlendirilmesi. *MN-Oftalmoloji Dergisi* 2000;7:278-80.
10. Keklikci U, et al. Efficacy of Topical Cyclosporin A 0.05% in Conjunctival Impression Cytology Specimens and Clinical Findings of Severe Vernal Keratoconjunctivitis in Children. *Jpn J Ophthalmol* 2008;52:357-362. http://dx.doi.org/10.1007/s10384-008-0577-z PMid:18991035
11. Spadavecciha L, Fanelli P, Tese R, Brunetti L, Cardinale F, Bellizzi M, Rizzo G, Procoli U, Bellizzi G, Armenio L. Efficacy of %1.25 ve %1 topical cyclosporine in treatment of severe vernal keratocojunctivitis in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:527-532. http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2006.00427.x PMid:17014629
12. Pucci N, Caputo R et al. Long-term safety and efficacy of topical cyclosporine in 156 children with vernal keratoconjunctivitis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010;23(3):865-71. PMid:20943058
13. Tanaka M, Takono Y, Dogru M, Fukagawa A, Asono-Kato Y, Tsubota K. A comparative evaluation of efficacy of intraoperative mitomycin C use after excision of cobblestone-like papillae in severe atopic and vernal keratocojunctivitis. *Cornea* 2004;23:326-9. http://dx.doi.org/10.1097/00003226-200405000-00003 PMid:15097124
14. Jain AK, Sukhija J. Low dose mitomycin C in severe vernal keratokonjonktivitis: a randomized prospective double blind study. *Indian J Ophtalmol* 2006;54:111-116. http://dx.doi.org/10.4103/0301-4738.25832 PMid:16770028
15. Akpek EK, Hasiripi H, Christen WG, Kalaycı D. A randomized trial of low dose, topical mitomycin C in treatment of severe vernal keratokonjunktivitis. *Ophtalmology* 2000;107:263-269. http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(99)00096-2

16. Abelson MB, Spinalty L. Combined analysis of two studies using conjunctival allergen challenge model to evaluate Olopatadine Hydrochloride, a new ophthalmic antiallergic agent with dual activity. *Am J Ophthalmol* 1998;125:797-804.
http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9394(98)00044-0
17. Denis D, Bloch-Michel E, Verin P, Sebastiani A, Tazartes M, Helleboid L, Di Giovanni A, Lecorvec M. Treatment of common ocular allergic disorders; a comparison of lodoxamide and NAAGA. *Br J Ophthalmol* 1998;82:1135-1138.
http://dx.doi.org/10.1136/bjo.82.10.1135
PMid:9924299 PMCid:1722390
18. Aguilar AJ. Comparative study of clinical efficacy and tolerance in seasonal allergic conjunctivitis management with 0.1% olopatadine hydrocloride versus 0.05 % ketotifen fumarate. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:57-60.
http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0420.2000.078s230052.x

*İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2013; 3(1):38-43*
doi:10.5222/buchd.2013.038

***Klinik Araştırma***

# Çölyak hastalığı tanısı ile izlenen olguların klinik değerlendirmesi

# Clinical evaluation of cases followed-up for celiac disease

**Özlem BEKEM SOYLU, Ömür Çiğdem ECEVİT**

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

**ÖZET**

**Amaç:** Çölyak hastalığı ülkemizde sık görülmekte olup, klinik bulguları çeşitlilik göstermektedir. Bu çalışmada, çölyak hastalığı tanısı almış çocukların klinik bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.
**Gereç ve Yöntemler:** Olguların dosyaları retrospektif olarak incelenerek yaşları, cinsiyetleri, tanı yaşları, yakınmaları, yakınma süreleri, antropometrik ölçümleri, laboratuvar sonuçları ve glutensiz diyet tedavisi başlandıktan bir yıl sonraki antropometrik ölçümleri, laboratuvar sonuçları kaydedildi. Tedavi öncesi ve sonrasındaki antropometri ve laboratuvar değerleri karşılaştırıldı. Ayrıca yakınma süresi, tanı yaşı, yakınmalar ile antropometrik ve laboratuvar değerlerin ilişkisi araştırıldı.
**Bulgular:** Çalışmaya alınan 37 olgunun yaş ortalaması 9,0±4,3 ve 22'si kız idi. Yakınmaların ortalama başlangıç yaşı 3,3±4,1 yıl (ortanca 2 yıl) ve yakınma süreleri 3,1±3,0 yıl (ortanca 1,96 yıl) idi. Hastalar ortalama 7,5±4,7 yaşlarında tanı almıştı. Olgular büyük oranda kronik ishal (%62,2), karın şişliği (%59,5), karın ağrısı (%59,5) ve büyüme geriliği (%48,6) ile başvurmuştu. En sık olarak anemi (%24) ve tip 1 diyabet (%14) eşlik etmekteydi. Olgularda kronik malnütrisyon (%52) ön plandaydı. Glutensiz diyet sonrasında antropometri ve laboratuvar bulgularında anlamlı düzelme saptandı. Kronik ishal ve iştahsızlığın büyüme üzerine etkili olduğu görüldü. Yakınma süresi ve tanı yaşı da antropometrik ölçümlerle negatif korele idi.
**Sonuç:** Çölyak hastalığına yönlendiren yakınmalarda gastrointestinal bulguların ön planda olması, hastalığın diğer klinik bulgularının farkındalığının arttırılması gerektiğini düşündürmektedir. Ayrıca yakınma süresinin uzamasının ve tanı yaşının gecikmesinin büyümeyi olumsuz etkilemesi erken tanının önemini vurgulamaktadır. Tedavinin glutensiz diyetin yanı sıra iştahsızlık ve anemi gibi bulguların göz önünde bulundurularak düzenlenmesi önem taşımaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Çölyak hastalığı, çocuk, klinik, malnütrisyon

**ABSTRACT**

**Objective:** Celiac disease is frequently seen disease with variable clinical presentations. In this study, evaluation of clinical findings of children with celiac disease is aimed.
**Material and Methods:** Age, gender, age at diagnosis, symptoms, duration of symptoms, anthropometric measurements, laboratory findings, before and after a year of gluten free diet are retrieved from the hospital records retrospectively. Anthropometric and laboratory findings before and after treatment were compared. Additionally, the relation of duration of symptoms, age at diagnosis, symptoms with anthropometric and laboratory findings were investigated.
**Results:** Of 37 cases 22 were girls, mean age was 9.0±4.3 years. Mean age at onset of symptoms was 3.3±4.1 years (median 2 years), mean duration of symptoms was 3.1±3.0 years (median 1.96 years). Mean age at diagnosis was 7.5±4.7 years. Cases presented mostly with chronic diarrhea (62.2%), abdominal distention (59.5%), abdominal pain (59.5%) and failure to thrive (48.6%). Mostly anemia (24%) and type 1 diabetes (14%) accompanied the clinical picture. Chronic malnutrition (52%) was most frequent. Anthropometric and laboratory findings improved significantly after dietery therapy. Chronic diarrhea and anorexia were influential on growth. Duration of symptoms and age at diagnosis were negatively correlated with anthropometric findings.
**Conclusion:** As gastrointestinal symptoms are more important in the diagnosis of celiac disease, it gives rise to think the requirement for raising the knowledge of other clinical manifestations of the disease. Moreover, negative effect of long duration of symptoms and delay in diagnosis emphasizes the importance of early diagnosis. Arrangement of treatment by considering symptoms and signs like anorexia and anemia besides gluten free diet is important.

**Key words:** Celiac disease, children, clinical, malnutrition

**Alındığı tarih:** 27.08.2012
**Kabul tarihi:** 05.10.2012

**Yazışma adresi:** Doç. Dr. Özlem Bekem Soylu, Çamlıçay Mah. 5182 Sok. No:12, Urla-İzmir
**e-mail:** ozlem.soylu@yahoo.com

## GİRİŞ

Çölyak hastalığı genetik yatkınlığı olan bireylerde buğday, çavdar ve arpaya karşı kalıcı duyarlılıkla karakterize immun bir enteropati olarak tanımlanmaktadır [1-3]. Sıklığı coğrafi bölgelere göre değişmektedir. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde prevalansı %0,5-1 arasında iken Batı Sahara, İskandinavya, Ortadoğu, Hindistan ve Kuzey Afrika'da daha yüksek olarak bildirilmektedir [4-6]. Ülkemizde ise tahmin edilen prevalans %1,74'tür [7]. Coğrafi bölge dışında genetik de prevalansı etkileyen diğer bir etmendir. Prevalansın monozigot ikizler, HLA identik kardeşler, birinci derece akrabalarda daha yüksek olmasının yanı sıra Down sendromu, Turner sendromu ve Williams sendromu gibi genetik hastalıklarda da yüksek olması çölyak hastalığında genetik zeminin önemini göstermektedir [1-3].

Klinik bulgular çölyak hastalığında çok geniş bir yelpazede yer almaktadır. Altı-24 ay arasındaki çocuklarda klinik bulgular kronik ishal, karın ağrısı, karın şişliği, büyüme geriliğinin ön planda olduğu klasik tip çölyak hastalığı şeklindedir [1]. Daha büyük çocuklarda ise gastrointestinal bulgulardan bulantı-kusma, karın ağrısı, ishal, kabızlık görülmektedir [1-3,8]. Ancak, çölyak hastalığı yalnızca gastrointestinal bulgularla sınırlı değildir. Çeşitli nörolojik bozukluklarda, böbrek hastalıklarında, kardiyolojik hastalıklarda, karaciğer hastalıklarında, puberte gecikmesinde, dirençli demir eksikliği anemisinde, mukokutanöz hastalıklarda, otoimmun hastalıklarda da çölyak hastalığı düşünülmelidir [1-3,8]. Ayrıca tip 1 diyabet, otoimmun tiroidit, Down sendromu, Turner sendromu, Williams sendromu, selektif IgA eksikliği olan bireyler ve çölyak hastalarının birinci derece akrabaları çölyak hastalığı açısından taranmalıdır [1-3,8].

Bu çalışmada, sık görülen ve glutensiz diyetle tedavi edilebilen bir hastalık olan çölyak hastalığı tanısı almış çocukların klinik bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Polikliniği'nde çölyak hastalığı tanısı ile izlenmekte olan hastalar alındı. Olguların dosyaları retrospektif olarak incelenerek yaşları, cinsiyetleri, başvuru anındaki klinik bulguları, antropometrik ölçümleri, laboratuvar sonuçları ve glutensiz diyet tedavisi başlandıktan bir yıl sonraki antropometrik ölçümleri, laboratuvar sonuçları kaydedildi. Eğer olgular en az üç aydır diyet tedavisi almakta olup, bir yıldan daha kısa süreli izlenmiş ise son kontrol değerleri alındı. Vücut ağırlığı ve boy ölçümlerinden yararlanılarak vücut ağırlığı ve boy z skorları, yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy, boya göre ağırlık ve vücut kitle indeksi hesaplandı. Bu veriler kullanılarak Waterlow kriterlerine göre malnütrisyon tiplendirmesi yapıldı [9]. Ayrıca vücut ağırlığı -2 SDS'nun altında olanlar zayıf, boyu -2 SDS'nun altında olanlar da bodur kabul edildi [10]. Tedavi öncesi ve sonrasındaki antropometrik ve laboratuvar değerler karşılaştırıldı. Ayrıca yakınma süresi, tanı yaşı, yakınmalar ile antropometrik ve laboratuvar değerlerin ilişkisi araştırıldı.

İstatiksel değerlendirme "Scientific Package for Social Sciences" (SPSS 15.0) (SPSS Inc., Chicago, USA) programı ile yapıldı. Ölçülebilir değişkenler yüzde olarak, bu değişkenlerin dağılımı ortalama ve standart sapma değerleri ile verildi. İki bağımsız ölçüm grubunun karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi, oranların karşılaştırılması için $\chi 2$ testi, iki farklı ölçüm değerinin karşılaştırılması için Wilcoxon işaretli sıralar testi, korelasyon analizi için Spearman sıra korelasyonu analizi kullanıldı. Tüm analizler için 0,05'in altındaki p değeri anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Polikliniği'nde çölyak hastalığı tanısı ile izlenen ve yaş ortalaması 9,0±4,3 yıl (1,4-16,5

yıl) olan, 22'si kız 37 çocuk alındı. Yakınmaların ortalama başlangıç yaşı 3,3±4,1 yıl (ortanca 2 yıl) ve yakınma süreleri 3,1±3,0 yıl (ortanca 2 yıl) idi. Hastalar ortalama 7,5±4,7 (1-16,3) yaşlarında tanı almışlardı. Olgular büyük oranda kronik ishal (%22), karın şişliği (%22), karın ağrısı (%23) ve büyüme geriliği (%18) ile başvurmuştu (Tablo 1). Bir olgu ise kardeşinde çölyak hastalığı tanısı konması üzerine aile taramasında saptanmıştı. Olguların dokuzunda (%24) anemi, beşinde (%14) tip 1 diabetes mellitus, ikisinde (%5) immunglobulin G düşüklüğü ve osteoporoz, birinde (%3) konjenital hipotiroidi, birinde (%3) dilate kardiyomiyopati, birinde (%3) Down sendromu ve birinde (%3) gastroözofageal reflü öyküsü bulunmaktaydı. Çölyak hastalığı tanısı konulduktan sonra glutensiz diyet tedavisi başlanan hastaların ortalama izlem süresi 2,2±2,0 yıl (0,3-9 yıl, ortanca 1,6 yıl) idi. On hasta bir yıldan daha az süredir izlenmekteydi. İzlemde çölyak antikorları %60 hastada negatifleşmişti.

**Tablo 1. Çölyak hastalığı tanısı alan olguların başvuru yakınmaları.**

| Yakınmalar | n (%) |
|---|---|
| Karın ağrısı | 23 ( 62,2) |
| Karın şişliği | 22 (59,5) |
| Kronik ishal | 22 (59,5) |
| Büyüme geriliği | 18 (48,6) |
| İştahsızlık | 10 (27) |
| Kusma | 7 (18,9) |
| Kabızlık | 4 (10,8) |
| Dispeptik yakınmalar | 2 (5,4) |

**Tablo 2. Olguların tanı öncesindeki ve tedavi sonrasındaki laboratuvar değerlerinin ve antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması.**

| Değerler | Tanı öncesi | Tedavi sonrası | p |
|---|---|---|---|
| Hemoglobin (g/dL) | 10,7±2,4 | 12,6±0,8 | 0,001 |
| Hematokrit (%) | 33,4±6,4 | 37,9±2,1 | 0,001 |
| MCV (fL) | 80,1±7,3 | 83,5±6,9 | 0,028 |
| Eritrosit ($10^6$/$mm^3$) | 4,2±0,8 | 4,6±0,4 | 0,156 |
| Lökosit ($10^3$/$mm^3$) | 6,6±2,8 | 5,9±1,7 | 0,460 |
| Trombosit ($10^3$/$mm^3$) | 309,8±110,8 | 264,4±102,0 | 0,035 |
| Vücut ağırlığı SDS | -1,7±1,1 | -1,3±0,9 | 0,001 |
| Boy SDS | -2,1±1,5 | -1,7±1,2 | 0,003 |
| Yaşa göre ağırlık (%) | 71,9±13,4 | 79,4±12,7 | 0,001 |
| Yaşa göre boy (%) | 90,4±6,2 | 92,2±4,9 | 0,007 |
| Boya göre ağırlık (%) | 93,9±11,6 | 99,6±10,3 | 0,004 |
| Vücut kitle indeksi | 15,7±1,9 | 17,0±1,8 | 0,004 |

**Tablo 3. Olguların iştahsızlık yakınmasına göre antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması.**

| Değerler | İştahsızlık var | İştahsızlık yok | p |
|---|---|---|---|
| Vücut ağırlığı SDS-ilk | -2,1±0,5 | -1,6±1,1 | 0,247 |
| Boy SDS-ilk | -2,3±1,3 | -1,4±1,6 | 0,206 |
| Yaşa göre ağırlık (%)-ilk | 65,2±5,7 | 73,9±13,8 | 0,131 |
| Yaşa göre boy (%)-ilk | 89,2±5,0 | 92,1±6,3 | 0,300 |
| Boya göre ağırlık (%)-ilk | 91,2±11,6 | 88,2±9,2 | 0,565 |
| Vücut kitle indeksi-ilk | 15,1±1,7 | 15,2±1,6 | 0,867 |
| Vücut ağırlığı SDS-son | -1,6±0,5 | -0,4±0,9 | 0,005 |
| Boy SDS-son | -1,9±0,9 | -0,5±1,3 | 0,020 |
| Yaşa göre ağırlık (%)-son | 73,2±9,4 | 92,3±16,8 | 0,011 |
| Yaşa göre boy (%)-son | 91,2±4,0 | 96,4±5,0 | 0,030 |
| Boya göre ağırlık (%)-son | 94,2±8,9 | 103,6±14,9 | 0,136 |
| Vücut kitle indeksi-son | 15,4±1,1 | 17,8±2,4 | 0,015 |

**Tablo 4. Yakınma süresi ve tanı yaşı ile antropometrik değerlerin korelasyon değerleri.**

| | Yakınma süresi | | Tanı yaşı | |
|---|---|---|---|---|
| | r değeri | p değeri | r değeri | p değeri |
| Vücut ağırlığı SDS-ilk | -0,559 | 0,038 | -0,559 | 0,038 |
| Boy SDS-ilk | -0,784 | 0,001 | -0,784 | 0,001 |
| Yaşa göre ağırlık-ilk | -0,594 | 0,025 | -0,594 | 0,025 |
| Yaşa göre boy-ilk | -0,690 | 0,006 | -0,690 | 0,006 |
| Vücut ağırlığı SDS-son | -0,339 | 0,216 | -0,339 | 0,216 |
| Boy SDS-son | -0,610 | 0,016 | -0,610 | 0,016 |
| Yaşa göre ağırlık-son | -0,399 | 0,141 | -0,399 | 0,141 |
| Yaşa göre boy-son | -0,664 | 0,007 | -0,664 | 0,007 |

Başvuru anındaki laboratuvar bulgularına olguların yalnızca 24'ünde ulaşılabildi. Bu olguların 14'ünde (%58) anemi, üçünde (%13) lökopeni, ikisinde (%8) lökositoz, 12'sinde (%50) ise trombositoz mevcuttu. Hastaların hiçbirinde transaminaz yüksekliği yoktu. Kontrol laboratuvar bulguları ise 25 hastada mevcuttu ve bu olguların sekizinde (%32) anemi, dördünde lökopeni (%16) ve beşinde (%20) trombositoz saptandı. Yirmi dört olgunun laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo 2'de verilmiştir. Yalnızca birinci yıldaki kontrol değerleri alınıp izlem süresi daha kısa olan olguların değerleri dışlandığında ise yalnızca hemoglobin ve hematokrit değerlerindeki artış anlamlı kabul edildi (sırasıyla p=0.005 ve p=0.006).

Tanı öncesinde olguların %68'inde zayıflık, %76'sında ise bodurluk mevcuttu. Malnütrisyon tipine göre değerlendirildiğinde kronik malnütrisyon

(%52) çoğunluktaydı. Daha az oranlarda kronik zeminde akut (%24) ve akut (%16) malnütrisyon görülmekteydi. Tedavi sonrasında ise zayıflık %28, bodurluk ise %56 oranına düşmüştü. Kronik malnütrisyon (%50) yine ön planda iken, akut ve kronik zeminde akut malnütrisyon %6 oranlarında saptandı. Olguların tanı öncesindeki ve izlem sonundaki antropometrik değerlendirmeleri Tablo 2'de görülmektedir.

Başvuru yakınmalarının antropometrik ölçümler üzerine etkisine bakıldığında kronik ishali olanlarda olmayanlara göre yaşa göre boyun daha düşük olduğu görülmektedir (sırasıyla 88,6±5,9 ve 93,9±5,4, p=0,003). İştahsızlığı olan çocukların ise izlemdeki antropometrik ölçümleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (Tablo 3). Bunun yanı sıra yakınma süresi ile tanı öncesi vücut ağırlığı SDS, boy SDS, yaşa göre ağırlık, yaşa göre boy, izlemdeki boy SDS ve izlemdeki yaşa göre boy değerleri negatif korele bulunmuştur. Tanı yaşı da tanı öncesi vücut ağırlığı SDS, boy SDS, yaşa göre ağırlık, izlemdeki vücut ağırlığı SDS, izlemdeki boy SDS, izlemdeki yaşa göre vücut ağırlığı ve izlemdeki yaşa göre boy değerleri ile negatif koreledir (Tablo 4).

## TARTIŞMA

Çölyak hastalığı ülkemizde de ender olmayan, ancak klinik bulgularının çeşitliliği nedeniyle gözden kaçabilen bir hastalıktır. En bilinen bulguları gastrointestinal sisteme ait olsa da çeşitli sistemleri etkileyebilmektedir [1]. Diğer sistemlere ait bulguların otoimmun süreç veya malabsorpsiyona bağlı eksiklikler nedeni ile olduğu düşünülmektedir [11-13]. Bu çalışmadaki hasta grubunda da gastrointestinal sistem bulguları ön planda idi. Literatürde de gastrointestinal bulgular daha yüksek oranda görülmektedir [1-3]. Ancak, farklı klinik bulguların olabileceği göz önünde bulundurulmazsa tanı gecikebilir [1]. Olgularımızda anemi ve tip 1 diyabet birlikteliği de literatüre benzer olarak sık saptanmıştır [1-3]. Tanı yaşı da ülkemizde yapılan bir çalışmaya benzer bulunmuştur [14].

Çölyak hastalığının tedavisi ancak ömür boyu sürecek glutensiz diyetle olasıdır. Diyete uyum mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır. Ancak, diyete uyum hastalar açısından her zaman kolay olmamaktadır. Diyete uyumu değerlendirmenin en iyi yollarından biri de antikorların izlemidir [1]. Olgularımızın %60'ında izlemde çölyak antikorlarının negatifleştiği görüldü. Bu da diyete uyumu desteklemektedir. Diyete uyum oranları da literatürde bildirilen %45-81 sınırları içindedir [15-17]. Diyet uygulanması ile semptomların gerilemesi, vücut ağırlığında ve boyda artış, hematolojik ve biyokimyasal parametrelerde düzelme mümkündür [15,16,18].

Hematolojik sistem birçok hastalıkta olduğu gibi çölyak hastalığında da etkilenen önemli bir sistemdir. Anemi, trombositoz, trombositopeni ve lökopeni görülebilmektedir [1,3,19]. Bizim olgularımızda da anemi, lökopeni ve trombositoz mevcuttu. Glutensiz diyet tedavisinden sonra anemi ve trombositozda düzelme izlendi. Çalışma grubumuza uygun yaş gruplarında anemi sıklığı %13-22 arasında bildirilmektedir [16]. Tedavi öncesi anemi sıklığı bu oranların hayli üzerindeyken, glutensiz diyet ile düşmesine rağmen bu oranların üzerinde idi. Bu bulgu bize glutensiz diyet ile birlikte demir tedavisi verilmesi veya beslenmenin bu açıdan da desteklenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Malnütrisyon ülkemizde sık görülmektedir. Bölgemizden yapılan farklı çalışmalarda %49-56,6 oranlarında bildirilmiştir [21,22]. Türkiye nüfus ve sağlık araştırması 2008 verilerine göre ise zayıflık oranı %3, bodurluk oranı ise %10'dur [23]. Çalışmamızdaki zayıflık ve bodurluk değerleri bu verilerden hayli yüksektir. Tedavi sonrasında tüm değerlerde düzelme izlense de yükseklik devam etmektedir. Çölyak hastalarında beslenmenin değerlendirilmesi ve desteklenmesi ile bu oranlarda daha fazla düzelme olacağı düşünülebilir. Çalışmamızda antropometrik değerler üzerine bazı semptomların ve hastalık süresinin de etkili olduğunu gördük. Kronik ishali olan çocukların özellikle boyları etkilenmekteydi. Bu da emilim bozukluğunun beslenme durumuna etkisini göstermektedir. Öte yandan, iştahsızlık da diyet tedavisin-

den bağımsız olarak antropometriyi etkilemektedir. Bu bulgular da çölyak hastalarının tedavisinde iştahsızlık gibi yakınmaların göz önünde bulundurularak beslenmenin desteklenmesi gerektiğini göstermektedir. Yakınmalar ne kadar uzun süreli ise ve tanı yaşı ne kadar geç ise antropometrik etkilenme o kadar fazla olmakta ve glutensiz diyetin etkisini kısıtlamaktadır. Bu da erken tanının ve tedavinin önemini vurgulamaktadır.

Sonuç olarak, çölyak hastalığına yönlendiren yakınmalarda gastrointestinal bulguların ön planda olması, hastalığın diğer klinik bulgularının farkındalığının arttırılması gerektiğini düşündürmektedir. Ayrıca yakınma süresinin uzamasının ve tanı yaşının gecikmesinin büyümeyi olumsuz etkilemesi erken tanının önemini vurgulamaktadır. Tedavinin glutensiz diyetin yanı sıra iştahsızlık ve anemi gibi bulguların göz önünde bulundurularak düzenlenmesi önem taşımaktadır.

## KAYNAKLAR


1. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:1-19. http://dx.doi.org/10.1097/00005176-200501000-00001 PMid:15625418
2. Fasano A, Araya M, Bhatnagar S, Cameron D, Catassi C, Dirks M, et al. Celiac Disease Working Group, FISPGHAN. Federation of International Societies of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition consensus report on celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:214-219. http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0b013e318181afed PMid:18664878
3. NIH consensus development conference on celiac disease. *NIH Consens State Sci Statements* 2004;21:1-23.
4. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not at-risk groups in the United States. *Arch Intern Med* 2003;163:286-292. http://dx.doi.org/10.1001/archinte.163.3.286 PMid:12578508
5. Catassi C, Fabiani E, Ratsch I, Coppa GV, Giorgi PL, Pierdomenico R, et al. The coeliac iceberg in Italy: a multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr Suppl* 1996;412:29-35. http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.1996.tb14244.x PMid:8783752
6. Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003;348:2517-2524. http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa021687 PMid:12815137
7. Dalgıç B, Sarı S, Baştürk B, Ensarı A, Eğritaş O, Bükülmez A, et al. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1512-1517. http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2011.183 PMid:21691340
8. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2006;131:1981-2002. http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2006.10.004 PMid:17087937
9. Waterlow JC. Classification and definition of protein-calorie malnutrition. *Br Med J* 1972;3:566-569. http://dx.doi.org/10.1136/bmj.3.5826.566 PMid:4627051 PMCid:1785878
10. Waterlow JC, Buzina R, Keller W, Lane JM, Nichaman MZ, Tanner JM. The presentation and use of height and weight data for comparing the nutritional status of groups of children under the age of 10 years. *Bull World Health Organ* 1977;55:489-498. PMid:304391 PMCid:2366685
11. Korponay-Szabó IR, Halttunen T, Szalai Z, Laurila K, Király R, Kovács JB, et al. In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by coeliac autoantibodies. *Gut* 2004;53:641-648. http://dx.doi.org/10.1136/gut.2003.024836 PMid:15082580 PMCid:1774023
12. Curione M, Danese C, Viola F, Di Bona S, Anastasia A, Cugini P, et al. Carnitine deficiency in patients with coeliac disease and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15:279-283. http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2005.01.002 PMid:16054552
13. Abenavoli L, Proietti I, Leggio L, Ferrulli A, Vonghia L, Capizzi R, et al. Cutaneous manifestations in celiac disease. *World J Gastroenterol* 2006;12:843-852. PMid:16521210
14. Dinler G, Atalay E, Kalayci AG. Celiac disease in 87 children with typical and atypical symptoms in Black Sea region of Turkey. *World J Pediatr* 2009;5:282-286. http://dx.doi.org/10.1007/s12519-009-0053-y PMid:19911143
15. Bardella MT, Molteni M, Prampolini L, Giunta AM, Baldassarri AR, Morganti D, et al. Need for follow up in coeliac disease. *Arch Dis Child* 1994;70:211-213. http://dx.doi.org/10.1136/adc.70.3.211 PMid:8135565 PMCid:1029744
16. Mayer M, Greco L, Tronconne R, Auricchio S, Marsh MN. Compliance of adolescents with coeliac disease with a gluten free diet. *Gut* 1991;32:881-885. http://dx.doi.org/10.1136/gut.32.8.881 PMid:1885070 PMCid:1378956
17. Ljungman G, Myrdal U. Compliance in teenagers with celiac disease-a Swedish follow up study. *Acta Paediatr* 1993;82:235-238. http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.1993.tb12649.x PMid:8495075
18. Rea F, Polito C, Marotta A, Di Toro A, Iovene A, Collini R, et al. Restoration of body composition in celiac children after one year of gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*

1996;23:408-412.
http://dx.doi.org/10.1097/00005176-199611000-00007
PMid:8956176

19. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood* 2007;109:412-421. http://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-07-031104 PMid:16973955 PMCid:1785098
20. Kaya Z, Gürsel T, Bozkurt R, Kocak Ü, Ziya Aral Y. Çocuklarda anemi sıklığı ve enfeksiyon anemi ilişkisi. *Ege Tıp Dergisi* 2007;46:37-40.
21. Tunçbilek E, Unalan T, Coşkun T. Indicators of nutritional status in Turkish preschool children: results of Turkish Demographic and Health Survey 1993. *J Trop Pediatr* 1996;42:78-84. http://dx.doi.org/10.1093/tropej/42.2.78 PMid:8984219
22. Genel F, Atlıhan F, Bak M, Targan Ş, Paytoncu Ş, Fidan F, et al. Hastanede yatan olgularda malnütrisyon ve anemi prevalansı. *Türkiye Klinikleri Pediatri* 1997;6:173-177.
23. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü (2009) Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 2008. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Başbakanlık Devlet Planlama Teşkilatı Müsteşarlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye. http://tr.scribd.com/doc/21717405/TNSA-2008-ana-Rapor-tr.

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2013; 3(1):44-48
doi:10.5222/buchd.2013.044

Klinik Araştırma

# Mikrositik anemi ile seyreden kombine nutrisyonel anemiler

# Combined nutritional anemia coexisting with microcytic anemia

**Ayşen TÜREDİ YILDIRIM[1], Hüseyin DEMİRBİLEK[2], Semra SAYGI[3], Çiğdem ALİOSMANOĞLU[4], Murat SÖKER[4]**

*[1]Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi Hematoloji Bölümü, Diyarbakır*
*[2]Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi Endokrinoloji Bölümü, Diyarbakır*
*[3]Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi Nöroloji Bölümü, Diyarbakır*
*[4]Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Diyarbakır*

**ÖZET**

**Amaç:** Demir eksikliği çocuklardaki en sık mikrositer anemi nedenidir. B12 eksikliği ise daha ender görülür ve makrositer anemi ile seyreder. Bu çalışmada mikrositer anemilerde demir eksikliği ile birlikte B12 eksikliğinin ne sıklıkta görüldüğünü ve kombine nutrisyonel (demir ve B12 eksikliği) anemileri saf demir eksikliği anemisinden ayırmada tam kan sayımı parametrelerinin önemini araştırmayı amaçladık.
**Yöntemler:** Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi ve Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hemotoloji Polikliniğine anemi nedeni ile yönlendirilen, bilinen bir kronik hastalığı olmayan ve nutrisyonel anemi saptanan 80 hasta çalışmaya dâhil edildi. Serum ferritin, B12 vitamini ve folik asit düzeyleri kemilüminesan enzim immunometrik yöntemi ile Unicel DxI 800 (Beckman Coulter, ABD) cihazında, tam kan sayımı parametreleri ise ABX pentra DX 120 (Horiba ABX Diagnostics, Fransa) cihazında ölçüldü.
**Bulgular:** Hastaların 73'ü mikrositik anemi indekslerine sahipti. Bunların 41'i saf demir eksikliği anemisiydi. Yetmiş üç hastanın 32'sinde (%43) demir eksikliği anemisinin yanı sıra B12 eksikliği de saptandı. Kombine nutrisyonel anemisi olan hastalar ile sadece demir eksikliği olan hastaların tam kan sayımı parametreleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05).
**Sonuç:** Çalışmamızda da görüldüğü üzere mikrositer anemili hastaların neredeyse yarısına (%43'ü) B12 eksikliği eşlik etmektedir. Bu nedenle tam kan sayımı parametreleri mikrositer anemiyi düşündüren hastalarda demir parametrelerinin yanı sıra B12 eksikliğinin erken tanınıp, tedavi edilebilmesi için, serum B12 düzeylerinin de ölçülmesi gerektiğini düşünüyoruz.

**Anahtar kelimeler:** Demir eksikliği, B12 eksikliği, mikrositik anemi, çocuk

**ABSTRACT**

**Objective:** Iron deficiency is a leading cause of microcytic anemia for children. On the other hand, B12 deficiency, which is a relatively rare event than iron deficiency, coexists with macrocytic anemia. The purpose of this study was two-fold: first, to measure the frequency of B12 deficiency in microcytic anemia with iron deficiency anemia, second to investigate the role of complete blood count paramaters in differentiating combined nutritional anemia (iron and B12 deficiency) from pure iron deficiency.
**Methods:** The study was carried out with 80 patients who were diagnosed as nutritional anemia without any chronic disease at hematology policlinics of Diyarbakir Children and Dicle University Hospitals. Serum ferritin, B12 vitamin and folic acid levels were measured by Unicel DxI 800 device via chemiluminescence enzyme immunometric method. Complete blood count parameters were measured by ABX Pentra DX 120 device.
**Results:** Seventy-three patients had a microcytic anemia index. Fourty-one of them had pure iron deficiency anemia. Thirty-two of 73 patients (43%) diagnosed as having B12 deficiency in addition to iron deficiency. No significant difference was observed in the complete blood count parameters of patients with pure iron deficiency and combined nutritional anemia (p>0.05).
**Conclusion:** As it can also be seen from our study, almost half of the patients (43%) with microcytic anemia were associated with B12 deficiency. Therefore, we conclude that it may be useful to measure serum B12 levels in addition to iron levels in those patients with microcytic anemia in order to treat B12 deficiency thanks to its early diagnosis.

**Key words:** Iron deficiency, B12 deficiency, microcytic anemia, child

**Alındığı tarih:** 17.09.2012
**Kabul tarihi:** 02.11.2012

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Ayşen Türedi, Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Hematoloji Polikliniği, Yenişehir-Diyarbakır
**e-mail:** aysen_turedi@hotmail.com

## GİRİŞ

Demir eksikliği, vitamin B12 eksikliği, folik asit eksikliği ve piridoksin eksikliği başlıca nutrisyonel anemi nedenlerindendir. Bu vitamin ve elementlerin eksikliği aneminin yanı sıra çocukların büyüme ve gelişmesini olumsuz etkiler. Demir eksikliği anemisi demir gereksiniminin yüksek olduğu infant döneminde sık görülür, diyet desteği ile tedavi edilebilir ve çocuklarda en sık gördüğümüz nutrisyonel eksiklik anemisidir [(1)]. Gelişmiş ülkelerde diyetle alımında sorun olmadığı için B12 eksikliğinden kaynaklanan makrositer anemiler enderdir. Bu ülkelerde, gastrointestinal sistemden bozulmuş emilim gibi nedenlerle B12 eksikliği anemisi görülürken, özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük, beslenme koşullarının iyi olmadığı toplumlarda demir eksikliğinin yanı sıra B12 vitamin eksikliğine bağlı anemiler de sık görülmektedir. B12 vitamin eksikliğine bağlı megaloblastik anemilerin tanısının zamanında konularak tedavi edilmesi önemlidir. Tedavide gecikme derin anemi, kalıcı nörolojik hasar, tromboemboli gibi oldukça ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir [(2)]. Oysaki, B12 vitamin eksikliği tanısı kolay konulan, tedavi maliyeti oldukça düşük olan bir hastalık grubudur. Özellikle nütrisyonel nedenlere bağlı görülen B12 vitamin eksikliği, demir eksikliği ile beraber görülebileceğinden, çoğunlukla demir eksikliği, B12 vitamin eksikliğini maskeleyebilmektedir.

Bu çalışmanın amacı mikrositer anemilerde demir eksikliği ile birlikte B12 vitamin eksikliği sıklığını ve kombine nutrisyonel (demir ve B12 eksikliği) anemileri saf demir eksikliği anemisinden ayırmada tam kan sayımı parametrelerinin önemini araştırmaktır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Temmuz 2011-Aralık 2011 tarihleri arasında Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi ve Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Poliklinikleri'ne anemi nedeni ile yönlendirilen, bilinen bir kronik hastalığı olmayan ve nutrisyonel anemi saptanan hastalar çalışmaya alındı. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Tüm ailelere yapılacak çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verildi ve yazılı onamları alındıktan sonra çalışmaya dâhil edildi. Serum ferritin, B12 vitamini ve folik asit düzeyleri kemilüminesan enzim immunometrik yöntemi ile Unicel DxI 800 (Beckman Coulter, USA) cihazında, tam kan sayımı parametreleri ABX pentra DX 120 (Horiba ABX Diagnostics, Fransa) cihazı ile ölçüldü. Çalışmada, transferrin saturasyonunun %16'nın altında olması, ferritin düzeyinin 12 ng/ml'nin altında olması demir eksikliği için, B12 vitamini düzeyinin 200 pg/mL'ın altında olması ve periferik yaymada nötrofillerde hipersegmentasyon olması B12 vitamin eksikliği için tanı kriteri olarak kabul edildi. B12 vitamin düzeyleri multipl myeloma, oral kontraseptif kullanımı, folat eksikliği, gebelik gibi durumlarda yanlış olarak düşük ölçülürken, karaciğer hastalığı, myeloproliferatif hast, renal yetmezlik gibi durumlarda yanlış olarak normal ölçülebilir [(3)]. Bu tür durumlardan birine sahip hastalar çalışmadan çıkarıldı. Periferik tam kan sayımı sonuçları, yaş gruplarına göre kabul edilmiş güncel standartlar kullanılarak değerlendirildi [(4)].

Verilerin analizinde "SPSS 17.0 for Windows" istatistik programı kullanıldı. Rakamsal veriler aritmetik ortalama±standart sapma olarak belirtilirken, kategorik veriler sayı ve yüzde ile belirtildi. Parametrik özellik gösteren veriler Student t test, kategorik veriler için ise ki-kare testi kullanıldı. Rakamsal veriler arasındaki bağlantı Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. P değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya 46 (%57,5)'sı kız, 34 (%42,5)'ü erkek olmak üzere toplam 80 hasta alındı. Hastaların ortalama yaşı 6,5±5,5 (yaş aralığı: 0,6-17,0 yaş) yıl idi. Başvuru sırasında en sık görülen semptom 57 hasta (%71,3) ile iştahsızlık olurken bunu 36 hasta (%45) ile halsizlik izlemekteydi (Tablo 1). Pika öyküsü olan

hasta sayısı 21 (%26,3) idi. Hastaların yedisinde (%8,75) saf B12 vitamini eksikliğine bağlı megaloblastik anemi, 73 (%71,25) hastada ise mikrositer anemi saptandı. Mikrositer anemisi olan 73 hastanın 41 (%56,2)'inde saf demir eksikliği anemisi mevcut iken, 32 (%43.8) hastada demir eksikliğine B12 vitamin eksikliği de eşlik etmekteydi. Kombine nutrisyonel anemisi olan 32 hastanın 20 (%62,5)'sinde B12 vitamin düzeyleri 120 pg/ml'nin altındaydı. Pika öyküsü ile gelen bir hastada B12 vitamin eksikliği, 13 hastada demir eksikliği ve yedi hastada hem demir hem de B12 vitamin eksikliği mevcuttu.

**Tablo 1. Hastalarda başvurusu sırasında sık görülen semptomlar.**

| Semptom | Hasta sayısı (%) |
|---|---|
| İştahsızlık | 57 (71,3) |
| Halsizlik | 36 (45) |
| Baş dönmesi | 6 (7,5) |
| Menometroraji | 3 (3,8) |
| Oturamama | 3 (3,8) |
| Yürüyememe | 2 (2,5) |

**Tablo 2. Demir eksikliği ve kombine nutrisyonel anemilerin (demir+B12 eksikliği) hematolojik ve biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırılması.**

| | Demir eksikliği anemisi (n:41 hasta) | Demir+B12 eksikliği anemisi (n:32) | P (<0.05) |
|---|---|---|---|
| Yaş (yıl) | 7,3±5,3 | 6,3±5,7 | 0,43 |
| Hb (g/dl) | 7,7±1,3 | 7,3±1,7 | 0,27 |
| MCV ($\mu$m3) | 59,9±7,2 | 59,8±6,6 | 0,93 |
| MCH (pg) | 17,4±2,6 | 17,3±2,8 | 0,87 |
| MCHC (g/dl) | 28,9±1,5 | 28,8±1,9 | 0,70 |
| RDW (%) | 20,3±2,3 | 20,9±2,4 | 0,26 |
| WBC ($10^3$/mm$^3$) | 8.224,3±2.783,8 | 7.284,3±2.624,9 | 0,14 |
| PLT ($10^3$/mm$^3$) | 415.829,2±100.725,8 | 431.781,2±147.181,6 | 0,60 |
| MPV ($\mu$m$^3$) | 8,2±0,6 | 8,1±0,7 | 0,63 |
| PLT/MCH | 24,2±6,4 | 25,7±10,7 | 0,48 |
| PLTxMPV | 3.389±775,4 | 3.460,7±1.109 | 0,75 |
| Fe (ug/dl) | 8,9±4,3 | 9,6±4,5 | 0,51 |
| TIBC (ug/dl) | 436,6±73,4 | 426±82,8 | 0,58 |
| TS | 2,0±1,0 | 2,35±1,36 | 0,29 |
| Ferritin (ng/ml) | 7,0±8,8 | 5,6±8,7 | 0,50 |
| Folik asit (pg/ml) | 7,4±2,9 | 9,3±4,3 | 0,04 |
| B12 (pg/ml) | 305,6±96,9 | 139,4±33,7 | <0,01 |

*Hb: hemoglobin, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, MCH: Ortalama eritrosit hemoglobini, MCHC: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, RDW: Erirosit dağılım genişliği, WBC: Beyaz küre sayısı, PLT: Trombosit, MPV: Ortalama trombosit volümü TIBC: Total demir bağlama kapasitesi TS: Transferrin saturasyonu.*

Saf demir eksikliği anemisi olan hastalar ile kombine nutrisyonel anemisi olan hastaların yaş, demir, demir bağlama kapasitesi, transferin saturasyonu, ferritin düzeyi ve periferik tam kan sayımı parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2).

Yapılan Pearson korelasyon analizinde serum B12 vitamini ile ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve ortalama eritrosit hemoglobin (MCH) değerleri arasında negatif korelasyon saptanırken, ferritin ile MCV, MCH, ortalama platelet volümü (MPV) arasında pozitif ilişki, platelet, platelet/MCV, palatelet x MPV arasında negatif ilişki saptandı (Tablo 3). B12 vitamin eksikliği olan hastaların periferik yaymasında nötrofillerde hipersegmentasyon mevcuttu. Tedavi sonrası hem klinik bulgularda hem de periferik yayma bulgularında düzelme görüldü.

**Tablo 3. Serum Ferritin ve B12 düzeyleri ile hasta yaşı, periferik tam kan sayım parametreleri arasındaki korelasyon analizi sonuçları.**

| | Serum Ferritin | | Serum B12 | |
|---|---|---|---|---|
| | r | P (<0.05) | r | P (<0.05) |
| Yaş | -0,252 | 0,02 | +0,116 | 0,31 |
| Hb | -0,067 | 0,56 | +0,116 | 0,31 |
| MCV | +0,656 | 0,00 | -0,446 | 0,00 |
| MCH | +0,641 | 0,00 | -0,432 | 0,00 |
| Plt / MCH | -0,417 | 0,00 | +0,190 | 0,09 |
| Plt | -0,324 | 0,00 | +0,116 | 0,30 |
| MPV | +0,272 | 0,01 | -0,039 | 0,73 |
| Plt x MPV | -0,297 | 0,00 | +0,120 | 0,29 |
| RDW | -0,02 | 0,82 | -0,052 | 0,65 |

*Hb: hemoglobin, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, MCH: Ortalama eritrosit hemoglobini, RDW: Erirosit dağılım genişliği, PLT: Trombosit, MPV: Ortalama trombosit volümü.*

## TARTIŞMA

Hemoglobin ve hematokrit konsantrasyonunun yaşa ve cinsiyete göre -2 SD'nin altında olması anemi olarak tanımlanır. Anemiler, eritrositlerin boyutları temel alınarak mikrositik, normositik ve makrositik olarak sınıflandırılırlar. İnfantlarda ve çocuklarda en sık görülen anemi tipi mikrositer ane-

midir. Detaylı öykü ve fizik muayene ile birlikte uygun laboratuvar testleri ile birlikte çoğu hastada aneminin nedenini saptamak olasıdır [5].

Hipokrom mikrositik aneminin nedeni, çoğunlukla, hasta öyküsü, fizik muayene bulguları, kırmızı küre indeksleri ve periferal kan yayması değerlendirilerek bulunabilir. Altta yatan neden açık olmadığında ilk yapılacak test serum ferritin düzey ölçümüdür [6]. Demir eksikliğine bağlı mikrositer anemide hemoglobin değerleri yaşa göre kabul edilebilir değerlerin altındadır. Eritrosit indekslerinden MCV, MCH ve ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) yaşa göre normalden düşüktür. Eritrosit dağılım genişliği (RDW) ile MCV, demir eksikliği tanısı ve ayırıcı tanısı için en iyi tarama yöntemlerinden biridir. RDW demir eksikliğinde yüksek, (>14.5) talasemi minörde normaldir. Ağır demir eksikliği anemisinde trombositopeni görülürken, gastrointestinal sitemden kanamaya bağlı olan demir eksikliği anemisinde daha çok trombositoz görülür. Serum ferritini vücut demir depolarını yansıtır. Ferritin düzeyinin 12 ng/ml'den düşük olması demir eksikliğinin tanısında önemlidir. Gün içinde değişiklik gösterdiği ve birçok faktörden etkilendiği için serum demirinin demir eksikliği tanısında katkısı sınırlıdır [7].

Megaloblastik anemiler kemik iliğinde megaloblastlar, kanda ise makrositler ile karakterize anemilerdir. Olguların %95'inden fazlası B12 vitamini veya folat eksikliğinden kaynaklanır. B12 vitamini eksikliği diyetle yetersiz alımından ya da gatrointestinal sistemden yetersiz emilimi nedeni ile oluşabilir. Klinik seyrinde gelişme geriliği, iştahsızlık, solukluk, hipotoni, tremor, miyoklonus, glossit görülebilir. Yüksek MCV ile birlikte anemi, hipersegmente nötrofiller, lökopeni, trombositopeni, megaloblastik kemik iliği, idrar ve plazma metilmalonik asit ve homosistein düzeylerinde artış görülür [8]. Çalışmamızda saf B12 vitamin eksikliğine bağlı makrositer anemi görülen yedi hastanın tamamında iştahsızlık, üçünde halsizlik, bir hastada pika öyküsü, dokuz ve 12 aylık iki hastada desteksiz oturamama ve 22 aylık bir hastada da yürüyememe yakınması vardı. Bir hastada lökopeni, iki hastada trombositopeni saptandı.

B12 vitamin eksikliğine bağlı ortaya çıkan aneminin tanısında yalnızca MCV değeri, her zaman yol gösterici olmayabilir ve megaloblastik anemi tanısında yalnız başına kullanılmamalıdır [9]. Demir eksikliği makrositozu maskeleyebilir. Ayrıca demir eksikliğine B12 vitamin eksikliği eşlik ediyorsa MCV'nin normal ya da düşük olması tanıda yanılmaya neden olabilmektedir [10,11]. Yapılan çalışmalarda B12 vitamin eksikliğinin hemogram parametrelerine her zaman yansımayacağı rapor edilmektedir [12,13]. Düşük demir düzeyleri makrositoz görülme sıklığını azaltır. Çalışmamızda benzer şekilde saf B12 vitamin eksikliği olan çocuklarla MCV değeri yüksek olmakla birlikte, B12 vitamin eksikliğine demir eksikliğinin eşlik ettiği anemilerde MCV değerleri düşük bulunmuştur. Çalışmamızda hipokrom mikrositer anemisi olan 73 hastanın 32'sinde (%43) B12 vitamin eksikliğini saptandı.

Beyan ve ark. [14] erişkinlerde yaptığı bir çalışmada kombine nutrisyonel anemili hastalarda, saf demir eksikliği anemisi olan hastalara göre trombosit düzeyleri daha yüksek, MCVdüzeyleri daha düşük bulunmuş. Bu parametrelerden yola çıkarak geliştirdikleri Platelet/MCV oranı demir eksikliğine B12 vitamin eksikliği eşlik ettiği zaman anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş. Yüksek Platelet/MCV oranına sahip demir eksikliği anemisi olan hastalarda B12 vitamin düzeyinin de bakılması önerilmiştir. Bizim çalışmamızda her iki grup arasında bu parametre açısından farklılık bulunmadı.

Çalışmamızda saf demir eksikliği ile demir eksikliğine B12 vitamin eksikliğinin eşlik ettiği kombine nutrisyonel anemiler arasında eritrosit indeksleri açısından farklılık bulunmadı. Fakat mikrositik anemi bulguları ile gelen hastaların yaklaşık yarısında (%43) demir eksikliğinin yanında B12 vitamin eksikliği de saptandı. Demir eksikliği anemisine B12 eksikliği eşlik eden hastaların 20'sinde B12 vitamin düzeyi 120 pg/ml' nin altındaydı.

Sonuç olarak, özellikle nütrisyonel nedenlere

bağlı mikrositer anemilere B12 eksikliğinin eşlik etme olasılığı yüksektir. Bu nedenle tanısı ve tedavisi kolay, fakat tedavi edilmez ise ağır nörolojik ve hematolojik sorunlara neden olabilen B12 vitamin eksikliğinin erken tanısı ve uygun tedavisi için, mikrositer anemi ile gelen hastalarda anemi ayırıcı tanısında demir parametrelerinin yanı sıra serum B12 vitamin düzeyinin de ölçülmesi gerekmektedir.

## KAYNAKLAR


1. Seung Min Song, Keun Wook Bae, Hoi-Soo Yoon, Ho Joon Im, Jong-Jin Seo. A case of anemia caused by combined vitamin B12 and iron deficiency manifesting as short stature and delayed puberty. *Korean J Pediatr* 2010;53(5):661-665. http://dx.doi.org/10.3345/kjp.2010.53.5.661 PMid:21189935 PMCid:2994119
2. Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D. Update on Cobalamin, Folate, and Homocysteine. *Hemato* 2003;1:62-81. http://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2003.1.62
3. Ralph Carmel. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood* 2008;112:2214-2221. http://dx.doi.org/10.1182/blood-2008-03-040253 PMid:18606874 PMCid:2532799
4. Lerner NB. The Anemias. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III JW, Schor NF, Behrman RE. Nelson textbook of Pediatrics. 19th edition. Philadephia, Saunders Company. 2011: 1648-1650.
5. Jain S, Kamat D. Evaluation of microcytic anemia. *Clin Pediatr (Phila)* 2009;48(1):7-13. http://dx.doi.org/10.1177/0009922808323115 PMid:18832550
6. Brown RG. Determining the cause of anemia. General approach, with emphasis on microcytic hypochromicanemias. *Postgrad Med* 1991;89(6):161-4,167-70. PMid:2020645
7. Lanzkowssky P. Iron-deficiency anemia. Fifth edition. Manual of pediatric haematology and oncology. Elsevier 2011: 38-57.
8. Lanzkowssky P. Megaloblastic anemia. Fifth edition. Manual of pediatric haematology and oncology. Elsevier 2011: 58-86.
9. Oosterhuis WP, Niessen RWLM, Bossuyt PMM, Sanders GTB, Sturk A. Diagnostic value of the mean corpuscular volume in the detection of vitamin B12 deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 2000;60:9-18. http://dx.doi.org/10.1080/00365510050184994 PMid:10757449
10. Von Schenck U, Gotze CB, Koletzko B. Persistence of neurological damage induced by dietary vitamin B12 deficiency in infancy. *Arch Dis Child* 1997;77:137-139. http://dx.doi.org/10.1136/adc.77.2.137 PMid:9301352 PMCid:1717263
11. Oakly GP. Let's increase folic acid fortification and include vitamin B12. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1889-1990.
12. Kara İH, H Kandiş, Bahçebaşı T, Köylü OK, Sayın S, Demirin H, Memişoğulları R. Check-up polikliniğine başvuran 50 yaş üzeri bireylerin folat, B12 vitamini düzeyleri ve anemi yönünden değerlendirilmesi. *Türk Biyokimya Dergisi [Turkish Journal of Biochemistry-Turk J Biochem]* 2010;35(4);350-355.
14. Aydoğdu Çolak A, Anıl M, Toprak B, et al. Çocuklarda B12 vitamin düzeyi ve periferik kan sayımı değerler ile ilişkisi. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2012;2(2):75-79. http://dx.doi.org/10.5222/buchd.2012.075
14. Beyan C, Kaptan K, Beyan E, Turan M. The platelet count/mean corpuscular hemoglobin ratio distinguishes combined iron and vitamin B12 deficiency from uncomplicated iron deficiency. *Int J Hematol* 2005;81(4):301-3. http://dx.doi.org/10.1532/IJH97.E0311 PMid:15914358

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2013; 3(1):49-53
doi:10.5222/buchd.2013.049

Klinik Araştırma

# Konjenital sitomegalovirüs infeksiyonu tanısı almış bebeklerde gelişimsel sorunlar

# Developmental problems in infants diagnosed as congenital cytomegalovirus infection

**Erhan ÖZBEK, Şükran KESKİN GÖZMEN, Ferah GENEL, Zeynep İLKŞEN YILMAZ, Aycan ÜNALP, İlker DEVRİM**

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

**ÖZET**

**Amaç:** Çalışmamızda konjenital semptomatik sitomegalovirüs infeksiyonlarında yaşamın ileri aylarında oluşan gelişimsel geriliklerin araştırılması amaçlandı.
**Gereç ve Yöntemler:** Konjenital sitomegalovirüs infeksiyonu tanısı almış olan 7 hastada gelişimsel gerilikler Bayley gelişimsel değerlendirme ölçeği II kullanılarak araştırıldı.
**Bulgular:** İki hastada yalnızca psikomotor gelişim indeksinde, 3 hastada ise zihinsel gelişim indeksi ve psikomotor gelişim indeksinde ciddi performans kaybı gözlendi. İki hastada ise bu indeksler normaldi. Ciddi performans kaybı zihinsel gelişim endeksi ve psikomotor gelişim indeksi için sırasıyla %42.8 ve %71.4 oldu. Hastalarımızdaki gelişimsel gerilik psikomotor alanda daha fazla saptandı.
**Sonuç:** Semptomatik konjenital sitomegalovirüs infeksiyonu olan bebeklerde, Bebek Gelişimi Ölçekleri nörogelişimsel durumun iyi bir göstergesidir. Erken tanı konmuş bebekler rehabilitasyon programına alınmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Konjenital sitomegalovirüs infeksiyonu, Bayley bebeklerde gelişimsel değerlendirme ölçeği

**ABSTRACT**

**Objective:** We aimed to assess developmental delays in older months of life in patients with congenital symptomatic cytomegalovirus infection in our study.
**Material and Methods:** The developmental delays were determined by using Bayley Scales of Infant Development II (BSID-II) in 7 patients who were diagnosed as congenital cytomegalovirus infection.
**Results:** Two patients had severe performance loss in psychomotor development index whereas 3 patients had severe loss of performance in both mental development and psychomotor development indexes. These indexes were normal in 2 patients. Severe performance loss was 42.8 % and 71.4 % in mental development and psychomotor development indexes respectively. Psychomotor development delay was more evident.
**Conclusion:** Scales of Infant Development is a good predictor of neurodevelopmental outcome in infants with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. Rehabilitation program should be started in infants who had been diagnosed in the early stage of the disease.

**Key words:** Congenital cytomegalovirus infection, Bayley Scales of Infant Development

**Alındığı tarih:** 20.07.2012
**Kabul tarihi:** 25.09.2012

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Erhan Özbek, Cemal Gürsel Caddesi No:370/14, Karşıyaka-İzmir
**e-mail:** drerhanozbek@mynet.com

## GİRİŞ

Sitomegalovirus (CMV), gebelik döneminde ve fetusta oldukça yaygın olarak görülen bir enfeksiyöz ajandır. Konjenital CMV infeksiyonu tüm canlı doğumlarda %1 sıklıkta görülmektedir [1]. Gebelikteki CMV infeksiyonlarının çoğu asemptomatik olmakla birlikte fetus ve yenidoğanda ciddi hastalığa yol açabilir [2]. Sağlıklı kişilerde görülen asemptomatik ya da hafif seyirli CMV enfeksiyonunda tedavi gerekli değildir.

Konjenital CMV infeksiyonu gebelik sırasında bebeğe transplesental geçiş ile bulaşmaktadır. Annenin primer infeksiyonunda bebeğe bulaşma oranı %15-50 iken, annenin yineleyen infeksiyonlarında bulaşma oranı %0,15-1 olarak bildirilmektedir

[3]. Konjenital CMV infeksiyonunun %11'i semptomatiktir [4]. Konjenital semptomatik infeksiyonda intrauterin gelişme geriliği, prematürite, hepatosplenomegali, sarılık, trombositopeni, purpura, mikrosefali, intrakranial kalsifikasyon gibi semptomlar görülür. Semptomatik olan konjenital CMV infeksiyonlarında ve santral sinir sistemini tutan olgularda gansiklovir tedavisi önerilmektedir [5]. Semptomatik konjenital CMV infeksiyonu sonrasında beyin fonksiyonları ve işitmede ağır patolojiler görülebilmektedir. Olguların bazılarında CMV infeksiyonuna sekonder nörolojik fonksiyon bozukluğu ve işitme kaybı gibi gecikmiş komplikasyonların tanınması yıllar alabilmektedir. Bu nedenle gelişimsel geriliklerin erken tanınması ve tedavisi için hastaların bu yönden takibi gerekmektedir.

Nörolojik durum ve beyin fonksiyonlarının daha ayrıntılı olarak ortaya konulmasına yönelik nörodavranışsal değerlendirme yöntemleri geliştirilmiştir [6-8]. Nörogelişimsel değerlendirme ölçeği olan Bayley Scales of Infant Development (BSID) ilk kez 1969 yılında tanımlanmış olup, 1993 yılında revize edilerek BSID-II adıyla kullanıma girmiştir. Bir ay ile 42 ay arasındaki hastalara uygulanan bir değerlendirme ölçeğidir. Mental gelişim indeksi (mental development index: MDI) duyusal ve anlama ile ilgili keskinliği ayırt edebilmeyi, objeleri tanıyabilme, hafızada tutabilme, sorun çözebilme, sözel iletişim kurabilme, kompleks dil ve matematiksel formasyon ile ilgili yetenekleri saptar. Psikomotor gelişim indeksi (psychomotor development index: PDI) ise vücut kontrolü, kaba ve ince motor fonksiyonları, hareket, postür yeteneklerini test eden bir ölçektir [9,10].

BSID-II testinde kullanılan maddeler o yaş grubu için uygun olacak biçimde zorluk derecesine göre numaralandırılmıştır. MDI için 178, PDI için 111 madde bulunmaktadır. Yaşına uygun olarak başarı ile geçilen basamaklara göre puanlama yapılır. Normal bir grup değerlendirilerek skorlar standardize edilmiştir ve bu tablodan bakılarak MDI ve PDI skorları belirlenir. BSID-II testinin uygulanması yaklaşık 45-60 dk. sürmekte, eğitimli ve deneyimli bir uygulayıcı gerektirmektedir [11].

Bu çalışmada, pediatrik infeksiyon ve gelişimsel Pediatri bölümlerinde konjenital CMV infeksiyonu tanısı ile takip edilen hastaların BSID-II ile gelişimsel değerlendirmelerini belirlemeyi amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Ocak 2008-Aralık 2010 tarihleri arasında İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde konjenital CMV infeksiyonu tanısı alarak tedavi uygulanan ve Pediatrik İnfeksiyon Bölümü tarafından izleme alınan 7 hasta dâhil edildi. Konjenital CMV tanısı, hastaların yenidoğan dönemindeki klinik bulguları ve CMV immünglobulin M (IgM), CMV immunglobulin G (IgG) ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile CMV DNA'sının tespiti ile konuldu. Olguların tanı anındaki klinik bulguları ile hematolojik verileri, işitme tarama, göz muayene ve radyolojik görüntüleme sonuçları hastanemiz bilgisayar veri tabanından ve hasta dosyalarından elde edildi. Yaş, cinsiyet, uygulanan tedavi kaydedildi. Konjenital CMV infeksiyonu dışında norögelişimsel seyri etkileyebilecek prematürite, asfiktik doğum, genetik sendrom, konjenital anomali gibi ek patolojisi olan olgular çalışmaya alınmadı.

Hastaların izlemlerinde 12 ay-36 ay arasında iken, gelişimsel değerlendirmeleri Gelişimsel Pediatri Ünitesi'nde BSID-II ölçeği kullanılarak yapıldı. Hastaların PDI ve MDI skorları tespit edilerek değerlendirmeye alındı. Ortalama standart skor 100 ve standart sapma 15 olacak şekilde standardize edilmiş skorlar tespit edildi. Sonuçlardan -2 SD'nin altında kalan değerler anormal olarak kabul edildi. Elde edilen verilerden -2 SD altı (70 puan altı) orta derecede performans kaybı, 50 puan altı ise ağır derecede performans kaybı olarak değerlendirildi. Gelişimsel gerilik belirlenen olgular pediatrik nöroloji uzmanı tarafından değerlendirilerek fizik tedavi, özel eğitim gibi gereksinim duyulan alanlara yönlendirildi.

## BULGULAR

Konjenital CMV tanısı konan 7 hastanın tümü yenidoğan yaş grubunda olup, beşi erkek (%71.4), ikisi kızdı (%28.6). Beslenememe ve septik görünüm nedeniyle yatırılan 6 hastada fizik muayenede hepatosplenomegali ve peteşi, laboratuvar tetkiklerinde ise trombositopeni saptandı. Sarılık nedeniyle getirilen 1 hastada ise karaciğer enzimlerinde yükseklik ile direkt hiperbilurubinemi belirlendi. Bu hastada trombositopeni izlenmedi. Tüm hastalarımızda CMV IgM, IgG, PCR ile DNA araştırması pozitif olarak bulunarak konjenital CMV infeksiyonu tanısı konuldu. Komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde, bütün hastalarda göz muayeneleri yapıldı korioretinit saptanmadı. BERA (Brainstem Evoked Response Audiometry) ile yapılan işitme muayenesinde iki hastada tek taraflı, bir hastada iki taraflı olmak üzere 3 hastada işitme kaybı tespit edildi. Bir hastada kranial tomografide kalsifikasyon saptandı. Bu hastada aynı zamanda mikrosefali de mevcuttu. Hastalarımızın tümüne 42 gün süre ile gansiklovir tedavisi (5 mg/kg/doz, günde iki dozda) kullanıldı. Gansiklovir tedavisine bağlı yan etki izlenmedi.

BSID-II ölçeği kullanılarak 12 ile 36 ay arasında gelişimsel değerlendirmeleri yapılan hastaların yaş ortalaması 21,5 aydı. Üç hastada hem MDI hem de PDI skoru 50 puan altında (ağır geri), iki hastada ise sadece PDI skoru 50 puan altında (ağır geri) olarak bulundu. İki hastada MDI ve PDI skorları normal olarak belirlendi. İşitme kaybı saptanan üç hastanın ikisinde gelişimsel değerlendirmede ağır kayıp mevcuttu. Kranial tomografisinde kalsifikasyon saptanan hastada hem mikrosefali hem iki taraflı işitme kaybı hem de gelişimsel değerlendirmede ağır kayıp olduğu izlendi.

## TARTIŞMA

Aktif CMV infeksiyonu tanısı idrar, tükrük, bronkoalveolar lavaj sıvısı, anne sütü, servikal sekresyonlar ve doku biyopsisi ile alınan örneklerde etkenin üretilmesi ile konabildiği gibi öykü, fizik muayene, tam kan sayımı, periferik yayma, biyokimya incelemeleri ve serolojik testlerle de konabilir. CMV IgM'deki yükseklik aktif infeksiyon sırasında 4-16 hafta içinde gösterilebilir. Primer infeksiyondan sonraki ilk haftada IgG avidite indeksi düşüktür ve 4-5 ay içinde yükselir. CMV IgG yaşam boyu pozitif kalır. Hastalarımızdan 6'sı yenidoğan döneminde peteşi, organomegali, beslenme bozukluğu, septik görünüm ve trombositopeni bulguları ile bir tanesi ise yenidoğan döneminde başlayan direkt hiperbilurubinemi ve karaciğer enzimlerinde yükseklik nede-

**Tablo 1. Konjenital CMV enfeksiyonu nedeni ile takip edilen hastalarımızın tanı anındaki klinik, laboratuvar bulguları ile izlem sırasında BSID- II testinde aldıkları MDI ve PDI puanları.**

| Hastalar ve BSID-II test yaşı | Trombositopeni | Korio retinit | İşitme kaybı | Mikrosefali | Kranial Kalsifikasyon | CMV IgM | CMV IgG | PCR ile CMV DNA | MDI | PDI |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. hasta 17 ay | yok | yok | Tek taraflı | yok | yok | + | + | + | 100 | 114 |
| 2. hasta 27 ay | var | yok | Tek taraflı | yok | yok | + | + | + | <50 | <50 |
| 3. hasta 14 ay | var | yok | yok | yok | yok | + | + | + | 80 | <50 |
| 4. hasta 32 ay | var | yok | İki taraflı | var | var | + | + | + | <50 | <50 |
| 5. hasta 13 ay | var | yok | yok | yok | yok | + | + | + | 82 | <50 |
| 6. hasta 36 ay | var | yok | yok | yok | yok | + | + | + | 102 | 104 |
| 7. hasta 12 ay | var | yok | yok | yok | yok | + | + | + | <50 | <50 |

*BSID-II: Bayley Scales of Infant Development II*
*MDI: Mental Development İndex*
*PDI: Psychomotor Development İndex*
*PCR: Polymerase Chain Reaction*
*CMV: Cytomegalovirus*
*IGM: Immunoglobulin M*
*IGG: Immunoglobulin G*

niyle yapılan tetkikler sonucu konjenital CMV infeksiyonu tanısı aldı. Hastalarımızın hepsinde serumda CMV IgM, IgG, PCR ile DNA pozitif saptandı ve tümü 6 hafta süreyle gansiklovir tedavisi aldı. Hastalarımız Pediatrik İnfeksiyon Bölümü ve Gelişimsel Pediatri Bölümü tarafından uzun süreli izleme alındı.

Konjenital CMV enfeksiyonunun santral sinir sistemi üzerine etkileri çok önemlidir ve etkilenen bebeklerde ciddi nörolojik sekellere yol açabilmektedir. Etkilenen çocuklarda en sık görülen nörolojik belirtiler mikrosefali, zekâ geriği, hareket bozuklukları, konvülsiyon, tek veya çift taraflı işitme bozukluğu, korioretinit ve diğer görme bozukluklarıdır [12,13].

CMV komplikasyonları açısından tüm hastalarımız incelendiğinde göz muayenelerinde hiçbir hastada korioretinit saptanmadı. İşitme muayenesi için hastalarımıza yapılan BERA sonucunda bir hastada çift taraflı, iki hastada tek taraflı olmak üzere üç hastada işitme kaybı belirlenerek izleme alındı. Semptomatik konjenital CMV infeksiyonu olan bebeklerin duyma işlevi ile ilgili uzun süreli izlemlerini içeren çalışmalarda, zaman içinde %60'a varan duyma kaybı geliştiği görülmüştür [14]. Hastalarımızda % 42.8 oranında işitme kaybı saptanmıştır.

Doğumsal olarak enfekte semptomatik çocukların yaklaşık %25'inin bilgisayarlı tomografi görüntülerinde genellikle periventriküler alanlarda olmak üzere intrakranial kalsifikasyon izlenmektedir [15]. Çalışmamızda hastalarımızdan birinde (%14.2) intrakranial kalsifikasyon saptandı. Bu hastamızda mikrosefali de saptanmıştır.

Mental retardasyon ve gelişimsel sakatlığa neden olan konjenital infeksiyonların en önemli etkeninin CMV olduğu bildirilmektedir [16]. Çocuklarda mental retardasyonun, Down sendromundan sonra saptanabilen ikinci nedeni konjenital CMV enfeksiyonudur [17-19]. Düşük doğum ağırlığı, prematürite, asfiktik doğum gibi riskli bebeklerde gelişimsel izlem çalışmaları olmakla beraber, konjenital CMV infeksiyonu geçiren bebeklerde gelişimsel gerilikler konusundaki çalışmalar kısıtlıdır. Alabama Birmingham Üniversitesi'nde Ulusal Allerji ve İnfeksiyon Hastalıkları Antiviral Çalışma Grubu'nun 2009 yılında yaptığı bir çalışmada, kongenital CMV infeksiyonlu hastaların, gansiklovir tedavisi alan ve tedavi almayan iki gruba ayrılarak 6. hafta, 6. ay ve 12. ayda Denver gelişimsel tarama testi ile nörogelişimsel değerlendirmeleri yapılmıştır. Altıncı ayda yapılan Denver gelişimsel tarama testinde gecikme sayısı tedavi alan grupta 4.46, almayanda 7.51 ve 12. ayda yapılan Denver gelişimsel tarama testinde gecikme sayısı tedavi alanda 10.06, almayanda 17.14 olarak saptanmış olup, tedavinin gerekliliğine işaret etmişlerdir [20]. Burada saptanan gelişimsel gerilik hastalarımızla kıyaslandığında daha azdır. Çalışmamızda BSID- II gelişim testini uyguladığımız hasta grubumuzda üç hastada da hem MDI hem de PDI skoru 50 puan altında (ağır geri), iki hastada ise yalnızca PDI skoru 50 puan altında (ağır geri) olacak şekilde belirlenmiştir. MDI indeksinde ağır derecede performans kaybı 7 hastanın 3'ünde (%42.8 oranında) bulunmuştur. PDI indeksinde ağır derecede performans kaybı 7 hastanın 5'inde 50 puan altında (%71.4 oranında) bulundu. Hastalarımızdaki gelişimsel gerilik psikomotor alanda daha fazla saptanmıştır. İki hastada MDI ve PDI skorları normal olarak saptanmıştır.

Noyola DE ve ark. [21] semptomatik konjenital CMV infeksiyonlu olgularda mikrosefali varlığını izlemde nörogelişimsel gerilik oluşumu yönünden en özgün ön gösterge olduğunu ortaya koymuşlardır. Bizim çalışmamızda da mikrosefali saptanan hastamızda hem MDI hem de PDI skoru 50 puan altında (ağır geri) olarak saptandı. Bu hastada aynı zamanda intrakraniyal kalsifikasyon ve iki taraflı işitme kaybı da saptanmıştır. Kranial tomografinin normal olması ve baş çevresinin vücut ağırlığına göre orantılı olması ise nörogelişim yönünden iyi prognostik bulgular olarak tanımlanmıştır. Doğumda sensorinöral işitme kaybı varlığı ile kognitif seyir arasında ilişki saptanmamış olmakla birlikte işitme kaybı olan olgularda IQ (intelligence quotient) anlamlı düzeyde daha düşük olarak belirlenmiştir [14]. Boppana SB ve ark. [14] semptomatik konjenital CMV infeksiyonlu yeni-

doğanlarda kranial tomografi bulgularının nörogelişimsel prognozu belirleme yönünden iyi bir gösterge olduğunu saptamıştır. Çalışmamızda intrakranial kalsifikasyon ve mikrosefali saptanan hastamızda hem iki taraflı işitme kaybı hem de gelişimsel değerlendirmede ağır kayıp belirlendi. İşitme kaybı saptanan üç hastamızın ikisinin gelişimsel değerlendirmesinde ağır kayıp gözlendi.

Sonuç olarak, risk altındaki bebekler gelişim açısından yakından izlenerek en kısa zamanda gelişim testleri yapılmalıdır. Çünkü erken dönemde başlatılan fizik tedavi ve rehabilitasyon programları ve özel eğitimin yararı vardır. Olgularımız gelişim açısından yakın izleme alınmış, ancak Bayley testleri ancak 12-36 aylar arasında yapılabilmiştir.

## KAYNAKLAR


1. Gershon A, Hotez PJ, Katz SL. Cytomegalovirus. In: Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ (eds). Krugman's Infectious Diseases of Children,11th edition. St. Louis, Mosby, 2004: 47-71.
2. Crumpacker CS, Wadhwa S. Cytomegalovirus. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, (eds). Principles and Practice of Infectious Disease, 6th edition. Philadelphia, Curcill Livingstone, 2005: 1786-1801.
3. American Academy of Pediatrics. Cytomegalovirus infection. In: Pickering LK, ed. Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Disease. 26th ed. Elk Grove Vilage, IL:American Academy of Pediatrics; 2003: 259-262.
4. Stagno S. Cytomegalovirus. In: Behrman RE, Kliegman RM (eds). Nelson Textbook of Pediatrics,17th edition. WB Saunders Company, 2004: 1066-9.
5. Drew WL, Miner RC, Busch DF, et al. Prevalance of resistance in patients receiving ganciclovie for serious cytomegalovirus infection. *J Infect Dis* 1991;163:716-9. http://dx.doi.org/10.1093/infdis/163.4.716 PMid:1849157
6. Graham, F. Behavioral differences between normal and traumatized newborns. I: The test procedures. *Pschol Monogr* 1956;70:1. http://dx.doi.org/10.1037/h0093729
7. Rosenblith JF. The modified Graham behavior test for neonates: test-retest reliability, normative data, and hypotheses for future work. *Biol Neonate* 1961;3:174-192. http://dx.doi.org/10.1159/000239814
8. Lester BM, Tronick EZ, Brazelton TB. The neonatal intensive care unit network neurobehavioral scale procedures. *Pediatrics* 2004;113:41-67.
9. Bayley N. Bayley Scales of Infant Development. New York, NY: Psychological Corp; 1969. PMCid:471984
10. Bayley N. Bayley Scales of Infant Development. 2nd ed. San Antonio, TX: Psychological Corp; 1993.
11. Hack M, Taylor HG, Drotar D, Schluchter M, Cartar L, Wilson-Costello D, Klein N, Friedman H, Mercuri-Minich N, Morrow M. Poor predictive validity of the Bayley Scales of Infant Development for cognitive function of extremely low birth weight children at school age. *Pediatrics* 2005;116:333-341. http://dx.doi.org/10.1542/peds.2005-0173 PMid:16061586
12. Stagno S, Britt W, Remington SS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ, eds. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 6th ed. Philadelphia, PA, IL: Elsevier Saunders; 2006; 739-781. http://dx.doi.org/10.1016/B0-72-160537-0/50025-6
13. Lombardi G, Garofoli F, Stronati M. Congenital cytomegalovirus infection: treatment, sequelae and follow-up. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23(Suppl 3):45-8. http://dx.doi.org/10.3109/14767058.2010.506753 PMid:20807160
14. Boppana SB, Fowler KB, Vaid Y, et al. Neuroradiographic findings in the newborn period and long-term outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 1997;99:409-14. http://dx.doi.org/10.1542/peds.99.3.409 PMid:9041297
15. Bale JF Jr, Bray PF, Bell WE. Neuroradiographic abnormalities in congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Neurol* 1985;1:42-47. http://dx.doi.org/10.1016/0887-8994(85)90008-6
16. Kliegman RM, Feigin RD, Behrman RE. Infections in immunocompromised hosts. In: Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, eds. Textbook of Pediatrics, 16th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000; 7808.
17. Schleiss M. CMV infections. *Medicine Journal* 2001;2:6.
18. Trincado DE, Scott GM, White PA, et al. Human cytomegalovirus strains associated with congenital and perinatal infections. *J Med Virol* 2000;61:4817. http://dx.doi.org/10.1002/1096-9071(200008)61:4<481::AID-JMV11>3.0.CO;2-H
19. Sergio S. Significance of cytomegaloviral infections in pregnancy and early childhood. *J Pediatr Infect Dis* 1990;9:7634.
20. Oliver SE, Cloud GA, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, Jacobs RF, Vaudry W, Pass RF, Soong S, Whitley RJ, Kimberlin DW. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *J Clin Virol* 2009;46(Suppl 4):22-26. http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2009.08.012 PMid:19766534 PMCid:2805252
21. Noyola DE, Demmler GJ, Nelson CT, Griesser C, Williamson WD, Atkins JT, Rozelle J, Turcich M, Lorente AM, Sellers-vinson S, Reynolds A, Bale JF Jr, Gerson P, Yow MD. Houston Congenital CMV Longitudinal Study Group. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symtomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2001;138(3):325-31. http://dx.doi.org/10.1067/mpd.2001.112061 PMid:11241037

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2013; 3(1):54-59
doi:10.5222/buchd.2013.054

Klinik Araştırma

# Türkiye'nin Güneydoğusunda çocukluk çağı Brusellozu: Retrospektif analiz

# Childhood Brucellosis in Southeastern Region of Turkey: A retrospective analysis

**Çapan KONCA[1], Murat TUTANÇ[2], Ali GÜNEŞ[3], Mehmet Ali TAŞ[3]**

*[1]Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adıyaman*
*[2]Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hatay*
*[3]Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır*

**ÖZET**

**Amaç:** Bu çalışmada dört yıllık süreçte brusellozis tanısıyla yatırılarak takip ve tedavi edilen hastaların demografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı.
**Yöntemler:** Retrospektif olarak yapılan bu çalışmaya 2003-2007 yılları arasında Dicle Üniversitesi Çocuk İnfeksiyon Hastalıkları Servisine brusellozis tanısı ile yatırılan 34 olgu alındı. Hastaların demografik özellikleri, klinik yakınmaları, fizik muayene ve laboratuvar bulguları değerlendirildi. Standart tüp aglütinasyon testi, Rose Bengal testi ve klinik bulgular tanı kriteri olarak kullanıldı.
**Bulgular:** Hastaların 12 (%35)'si kız, 22 (%65)'si erkekti. Hastaların ortalama yaşı 9,2±3,4 yıl idi. 21 (%61,7) hasta kırsal alandan başvurmuştu. İki hasta dışında tüm hastalar, çiğ süt ve süt ürünleri tüketmişti. Hastaların yakınma ve bulguların arasında ateş (30, %88,2) ve kas-iskelet sistem yakınmaları (26, %76,4) ön plandaydı. Laboratuvar incelemelerinde hematolojik tutulum belirgindi. Tedavide sekiz yaşından küçük çocuklara trimetoprim-sulfametoksazol+rifampisin, sekiz yaşından büyüklere doksisiklin+rifampisin 6 hafta boyunca uygulandı. Dört hastada relaps görüldü.
**Sonuç:** Brusellozisin başvuru nedenleri arasında kas iskelet sistem yakınmaları ve ateş ilk sıradadır. Hematolojik sistem bulguları olan hastada brusellozis ayırıcı tanılar arasında olmalıdır. Tedavinin başarılı olması ve relaps oluşmaması için kombine tedaviler yeterli süre verilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Brusellozis, çocukluk çağı, klinik özellikler, komplikasyonlar

**ABSTRACT**

**Objective:** To evaluate the clinical and laboratory findings, treatment modalities and outcomes of children with brucellosis in a four-year period
**Methods:** This retrospective study included 34 children who were admitted to Dicle University Pediatric Infectious Diseases Service with brucellosis between 2003-2007. Demographic features, clinical symptoms, physical examination and laboratory findings of patients were evaluated. The standard tube agglutination test, Rose Bengal test and clinical findings were used as diagnostic criteria for brucellosis.
**Results:** In the study, twelve patients (35%) were female and 22 (65%) were male. The mean age was 9.2±3.4 years. Twenty-one patients (61.7%) were from rural areas of Turkey. All of the children except two patients have reported to consume unprocessed milk and dairy products. The most frequent complaints and clinical findings were fever (88.2%) and musculo-skeletal system symptoms (76.4%). Hematological involvement was significantly apparent in laboratory results. Trimethoprim-sulfamethoxazole+rifampicin were administered to children smaller than 8 years and doxycycline+rifampicin to children older than 8 years during 6 weeks for treatment. Four patients were relapsed.
**Conclusion:** Musculoskeletal system complaints and fever are the most common symptoms in brucellosis. Brucellosis should be considered in the differential diagnosis of patients with hematological signs. Combined treatments should be administered within a sufficient period to provide successful treatment and prevent relapse.

**Key words:** Childhood, brucellosis, clinical and laboratory findings, complications

**Alındığı tarih:** 30.09.2012
**Kabul tarihi:** 29.12.2012

**Yazışma adresi:** Yrd. Doç. Dr. Çapan Konca, Adıyaman Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adıyaman
**e-mail:** dr.capan@hotmail.com

## GİRİŞ

Brusellozis dünyada az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaygın olarak görülen, sistemik zoonotik bir hastalıktır. Özellikle Latin Amerika, güney Avrupa, Afrika ve Asya hastalığın çok yaygın olduğu yaşam alanlarıdır [1]. Ülkemizde Güneydoğu Anadolu bölgesinde endemik olarak görülmektedir [2]. Öncelikli olarak bir hayvan hastalığı olmasına rağmen, enfekte hayvanların salgıları, leşleri veya pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinden insanlara bulaş olmaktadır.

Hastalık özellikle gençler ve orta yaş yetişkinlerde görülmekte iken; bebek ve yaşlılarda görülme sıklığı düşüktür [3,4]. Farklı yaş gruplarında farklı semptomlarla ortaya çıkabildiği için tanıda zorluklar yaşanabilmektedir [5,6]. Zamanında ve yeterince tedavi edilmeyen olgularda, kronikleşme, relaps veya komplikasyon görülme oranı artmaktadır [7].

Bu çalışmada 2003-2007 yılları arasında kliniğimizde brusellozis olarak takip ve tedavi edilen 34 olgunun kayıtlı bilgileri geriye dönük olarak incelendi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri tartışıldı.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmada, 2003-2007 yılları arasında çocuk enfeksiyon hastalıkları servisinde yatırılan ve tedavi sonrası takibe alınan 34 olgunun bilgileri retrospektif olarak incelendi. Hastalar, yaş grupları, cinsiyet dağılımı, klinik yakınma ve bulgular, laboratuvar özellikleri açısından değerlendirildi.

Klinik bulgular varlığında, hastalara tanı konulurken esas olarak standart tüp aglütinasyon testi (SAT) uygulanmış iken; 3 hastada Rose-Bengal testinden (RBT) (2 hastada kan, bir hastada BOS (Beyin omurilik sıvısı) numunesi kullanılarak) yararlanıldığı görüldü. SAT titresinin 1:160> pozitif olması klinik bulgular varlığında tanı kriteri idi.

Hastaların tedavisinde, 6 haftadan az olmamak üzere, sekiz yaşından küçük çocuklara trimetoprim-sulfametoksazol+rifampisin, sekiz yaşından büyüklere doksisiklin+rifampisin verilmişti. Nörobrusellozis tanısı konan üç hastadan 8 yaşından büyük ikisine doksisiklin+rifampisin+seftriakson, 6 yaşındaki hastaya da trimetoprim-sulfametoksazol+rifampisin+streptomisin başlanmıştı. Tedavinin 3.haftasında seftriakson ve streptomisin tedavileri kesilerek, oral tedavi 3 aya tamamlanmıştı.

Veriler IBM SPSS 19 programı (SPSS Inc, Chicago, IL) yardımıyla incelendi, hastaların tanımlayıcı istatistiksel özellikleri belirlendi.

## BULGULAR

Hastaların 12 (%35)'si kız, 22 (%65)'si erkekti. Hastaların ortalama yaşı 9,2±3,4 yıl idi. 21 (%61,7) hasta kırsal alandan başvurmuştu. 2 hasta dışında tüm hastalar, çiğ süt ve süt ürünleri tüketmişti.

Hastaların hastaneye başvuru yakınmaları ve fizik muayenede saptanan bulgulara bakıldığında; ateş (%88,2), kas-iskelet sistem yakınması (%76,4), halsizlik (%35,2) ve karın ağrısı (%26,4) en sık başvuru yakınmaları iken, birçok sistem tutulum bulgusu olduğu görüldü (Tablo 1). En önemli kas-iskelet sistem yakınması atralji iken; muayene bulgusu ise artrit idi. Fizik muayenede 20 (%58,8) hastada hepatomegali mevcuttu.

Ateş, baş ağrısı ve eklem ağrıları olan 10 yaşındaki bir erkek hastaya, göz dibi muayenesi ve kranial

**Tablo 1. Hastaların yakınmaları ve bulgular.**

| Semptom ve bulgular | Sayı | % |
|---|---|---|
| Ateş | 30 | 88,2 |
| Kas-iskelet tutulumu* | 26 | 76,4 |
| Halsizlik | 12 | 35,2 |
| Karın ağrısı | 9 | 26,4 |
| Solukluk | 9 | 26,4 |
| Baş ağrısı | 8 | 23,5 |
| Yürümede zorluk | 7 | 20,5 |
| Titreme | 5 | 14,7 |
| Terleme | 4 | 11,7 |
| Vücutta peteşi/purpura | 3 | 8,8 |
| İştahsızlık | 3 | 8,8 |
| Nörolojik tutulum** | 3 | 8,8 |
| Kusma | 3 | 8,8 |
| Burun kanaması | 2 | 5,8 |
| Kilo kaybı | 2 | 5,8 |
| Sarılık | 1 | 2,9 |

**Artrit, artralji, kemik ağrısı, **Konvülziyon, menenjit*

**Tablo 2. Rutin laboratuvar incelemeleri.**

| Laboratuvar bulguları | Sayı | % |
|---|---|---|
| Beyaz küre/mm$^3$ | | |
| <4000 | 3 | 8,82 |
| 4000-1000 | 29 | 85,29 |
| 10000≥ | 2 | 5,88 |
| Anemi | 10 | 29,41 |
| Trombositopeni | 3 | 8,82 |
| ALT (>40 IU/L) | 5 | 14,70 |
| AST (>40 IU/L) | 5 | 14,70 |
| CRP (>6 mg/L) | 25 | 73,52 |
| ESR (>40 mm/h) | 20 | 58,82 |

**Tablo 3. Tanı konulma yöntemleri.**

| Tanı konulma kriteri | Sayı | % |
|---|---|---|
| Aglütinasyon titreleri | | |
| 1:160-320 | 14 | 41,1 |
| 1:640-1:1280 | 16 | 47,05 |
| 1:1280-1:2560 | 2 | 5,8 |
| Kan Rose-Bengal | 2 | 5,8 |
| BOS Rose-Bengal | 1 | 2,9 |

BT çekimi sonrasında lomber ponksiyon (LP) yapıldı. BOS incelemesinde menenjit saptandı. Hastanın serum SAT titresi 1/320 pozitif, BOS SAT titresi negatif ve BOS RBT testi pozitif saptandı ve hastaya nörobrusellozis tanısı konuldu. Ateş ve havale geçirme şikâyeti olan 11 yaşındaki başka bir erkek hastaya da göz dibi muayenesi ve kraniyal BT sonrası LP yapıldı. BOS incelemesinde menenjit saptandı. Hastanın SAT titresi 1/640 pozitif, BOS SAT ve RBT testleri negatif saptandı ve nörobrusellozis tanısı konuldu. Sekiz yaşından büyük olan bu iki hastaya d oksisiklin+rifampisin+seftriakson başlandı. Ayrıca ateş ve havale geçirme yakınması olan 6 yaşındaki bir kız hastaya da gerekli incelemeler sonrasında LP yapıldı, menenjit saptandı. Bu hastanın serum SAT titresi 1/640 pozitif, BOS SAT ve RBT testleri negatif saptandı. Bu hasta da nörobrusellozis olarak kabul edildi ve tedavide trimetoprim-sulfametoksazol+rifa mpisin+streptomisin başlandı. Her üç nörobrusellozis hastasının parenteral tedavileri 3. haftadan sonra kesildi, oral tedaviler üç aya tamamlandı. Her üç hasta sekelsiz iyileşme gösterdi.

Hastaların ilk bakılan rutin laboratuvar incelemelerinde hematolojik açıdan anemi (%29,41), trombositopeni (%8,82), lökopeni (%8,82) ve lökositoz (%5,88) saptanmış iken; 5 hastada karaciğer enzim yüksekliği olduğu görüldü (Tablo 2). Karaciğer enzim yüksekliği olan hastalardan bir tanesinde sarılık mevcut iken; dört hasta asemptomatikti. Trombositopenisi olan üç hastanın vücudunda peteşiyal döküntü mevcuttu. Hastaların yarısından fazlasında başvuru anında C-reaktif protein (CRP) (%73,52) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) (%58,8) yüksekliği mevcuttu (Tablo 2).

Hastalar tanı konulurken, öncelikli olarak tüm hastalarda SAT bakılmış ve kan kültürleri alınmıştı. SAT titresi negatif ölçülen ama klinik bulgularla brusellozis düşünülen 2 hastaya RBT yapılmış ve pozitif saptanmıştı (Tablo 3). Ayrıca, üç nörobrusellozis hastasında BOS'ta RBT bakılmış, ama yalnızca birinde pozitif saptanmıştı. Hem nörobrusellozis hastalarının BOS numunesinde hem de hiçbir hastanın kan kültüründe üreme olmadığı görüldü.

İkisi başka merkezden tanı konulup, 3 hafta sonunda tedavisi kesilen ve ikisi de tarafımızdan tanı konulup takibe alınan fakat ilaçlarını erken kesen toplam dört hastada relaps olduğu saptandı. Bu hastaların tedavileri yeniden düzenlendi ve 6. haftanın sonunda tamamen düzelmiş oldukları görüldü.

## TARTIŞMA

Brusellozis ile ilgili yapılan birçok çalışmada göreceli olarak erkek hasta sayısının kızlardan fazla olduğu görülmüştür [8-10]. Özellikle çocukluk çağı brusellozisinin değerlendirildiği bazı çalışmalarda hastaların yaş ortalaması 10-12 aralığında bulunmuştur [7,8,10]. Birçok çalışmada hastalığın erken çocukluk döneminde (özellikle 2 yaş altında) daha az görüldüğü ve bu durumun bu yaşlarda riskli süt veya süt ürünü tüketiminin az olması ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir [11]. Bizim çalışmamızda hastaların 12 (%35)'si kız, 22 (%65)'si erkekti. Hastaların yaşları 1 ile 16 yıl arasında değişmekteydi. Hastaların ortala-

ma yaşı 9,2±3,4 yıl idi. Yalnızca iki hastamız üç yaşın altında idi.

Bu sistemik hastalıkta birçok sistem tutulumu olabilmesine rağmen, özellikle ateş yakınması ve kas-iskelet sistem yakınmaları tüm çalışmalarda en sık başvuru nedeni olarak göze çarpmaktadır [7,8,12-15]. Çalışmamızda başvuru anında hastalarda birçok sistem tutulumu yakınma ve bulguları mevcuttu, ancak ateş, kas-eklem sistem tutulumu yakınmaları ve halsizlik en sık başvuru nedeniydi. Ayrıca, sarılık yakınması ile başvuran bir hasta, konvülziyon yakınması olan 3 hasta ve vücudunda peteşi ve purpuralarla başvuran 3 hastaya da bruselozis tanısı konulduğu görüldü (Tablo 1).

Brusselloziste rutin laboratuvar incelemelerinde hastalığa özgü bir bulgu olmamasına rağmen, lökopeni, anemi, trombositopeni, pansitopeni ve relatif lenfositoz görülebilmektedir [16]. Pansitopeni, brusellozun ender bir komplikasyonudur. Değişik serilerde sıklığı % 3-21 gibi değişik oranlarda bildirilmiştir [17-19]. Akdeniz ve ark.[20]'nın yapmış oldukları seri çalışmasında, 18 hastada (%8) oranında pansitopeni geliştiği bildirilmiştir. Çalışmamızda 3 hastada (%8,8) pansitopeni, 10 hastada (%29,4) anemi görülmüşken lökosit değeri hastaların çoğunda normal bulunmuştur. CRP ve sedimentasyon değerleri brusellozis tanısında sık kullanılan nonspesifik testlerdir [21]. Hastaların yarısından fazlasında CRP ve sedimentasyon değerlerinde artış olduğu görüldü. Ayrıca, 5 hastada rutin biyokimyasal incelemelerde karaciğer enzim yüksekliği olduğu görüldü.

Brusellozis tanısı etkenin kültürlerde üretilebilmesi ve/veya serolojik testlerin anlamlı pozitifliği durumunda olasıdır. Brusellozisin kesin tanısı, etkenin kültürlerde üretilmesine bağlı olduğundan tüm hastalardan kan kültürü ve gerekirse kemik iliği kültürleri alınmalıdır. Ancak, etiyolojik ajanların kan kültürlerinde üretilebilme oranları düşük olduğundan, hastalığın laboratuvar tanısı çoğunlukla serolojik ya da moleküler testlere dayanmaktadır [22,23]. Serolojik testlerde standart tüp aglütinasyon testi (Wright), lam aglütinasyon testi (Rose-Bengal), ELİSA ve kompleman fiksasyon testleri kullanılabilmektedir. Klinik bulgular ve olası temas öyküsü varlığında, SAT titresinin 1:160> olması genelde akut brusellozis olarak kabul edilmektedir [23]. Hastalığın erken evrelerinde daha düşük titrelerde pozitiflik olabilmektedir [5,8]. Kliniğimizde brusellozis tanısı için, öncelikli olarak SAT kullanılmış, ancak tüm hastalarda kan kültürleri ve nörobrusellozis hastalarında ayrıca BOS kültürü alınmıştı. RBT oldukça duyarlı bir test olmasına rağmen, tüm hastalara uygulanmamıştı. Nörolojik yakınması olan 3 hastada BOS'ta RBT bakılmış, iki negatif ve bir pozitif sonuç elde edilmişti. Ayrıca klinik bulgular brusellozisi düşündürdüğü halde serum SAT titresi negatif olan iki hasta da RBT pozitif saptanarak brusellozis tanısı konulmuştu. Hiçbir hastada kültür üremesi olmadığı görüldü.

Brusellozisin etkili tedavisi için kombine ilaç kullanımı noktasında fikir birliği vardır. Kombine ve yeterli sürede verilen tedavilerde prognozun çok iyi olduğu ve relaps oluşumunu önlediği gösterilmiştir [7,14,24]. Yapılan bir çalışma 4 haftadan az süreli ilaç kullanımında relaps oluşabildiği ve yeniden yeterli tedavi sonrası tamamen iyileştiği bildirilmiştir [14]. Kliniğimizde tedavide, 6 haftadan az olmamak üzere, sekiz yaşından küçük çocuklara trimetoprim-sulfametoksazol+rifampisin, sekiz yaşından büyüklere doksisiklin+rifampisin verilmiş olduğu görüldü. İkisi başka merkezden tanı konulup, 3 hafta sonunda tedavisi kesilen ve ikisi de tarafımızdan tanı konulup takibe alınan; fakat ilaçlarını erken kesen toplam dört hastada relaps olduğu saptandı. Bu olgulara da yaşlarına uygun tedavi yeniden başlanıp en az 6 hafta almaları sağlandığı ve şifa elde edildiği görüldü.

Çocuklarda nörobrusellozis çok ender görülmekte ve uygun tedavilerle başarılı sonuçlar alınmaktadır. Nörobruselloz tanısı, etkenin BOS kültüründe üretilmesi, BOS'da brusellaya karşı oluşmuş antikorların gösterilmesi (mikroaglütinasyon, Coombs, Rose Bengal testleri ile) ve meningeal tutulumu gösteren bulguların varlığı ($mm^3$'de 10'dan fazla hücre varlığı, protein yüksekliği ve glukozun eşzamanlı kan gluko-

zuna göre düşük bulunması) ile konulur. Bu bulguların en az birisinin müspet bulunması tanı için yeterli olmaktadır [25]. Ateş, havale geçirme ve şiddetli baş ağrısı olan 3 hastaya yapılan LP sonrası, serolojik testlerin desteği ile nörobrusellozis tanısı konuldu. Çocukluk çağı nörobruselloz tedavisinde ideal bir antibiyotik rejimi ve süresi yoktur [26]. Dünya sağlık örgütü, hastanın klinik yanıtına göre 6 ile 8 hafta arasında tedavi verilmesini önermiştir [27]. Nörobrusellozis tedavisinde genelde üçlü tedavi verilmesi benimsenmiş olmasına rağmen, steroid tedavisi dışında, komplikasyonları tedavi edici etkisi yanında rutin önerilmemektedir [28]. Bu kombinasyonlar ikili tedaviye ilave olarak aminoglikozid kullanımı ya da 3. kuşak sefalosporinler ile yapılmaktadır. Yapılan bir çalışmada, iki nörobruselloz hastasına 2 hafta boyunca gentamisin verilmiş devamında 6 ay boyunca da bir hastaya trimetoprim+rifampisin, diğerine doksisiklin+rifampisin verilmiştir ve hastalarda tam düzelme sağlanmıştır [29]. Ülkemizde yapılan dört nörobrusellozisli çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada pediatrik nörobruselloz tedavisinin 3-6 aya tamamlanması önerilmektedir [30]. Çalışmamızda üç nörobrusellozis hastasından iki tanesine seftriakson, bir tanesine de streptomisin ilave olarak 3 hafta boyunca verilmişti, ardından oral tedavileri 3 aya tamamlanmış ve sekelsiz iyileşme sağlanmıştı.

## SONUÇLAR

Çocukluk çağı brusellozisi farklı yaş gruplarında farklı klinik bulgularla başvurabilmektedir. Kas iskelet sistem yakınmaları ve ateş en sık başvuru nedenidir. Erkek çocukları hastalığa yakalanma açısından daha risklidir. Hematolojik sistem bulguları olan hastada brusellozis ayırıcı tanılar arasında olmalıdır. Tedavinin başarılı olması ve relaps oluşmaması için kombine tedaviler yeterli süre verilmelidir.

## KAYNAKLAR


1. Young EJ. An overview of human brucellosis. *Clin Infect Dis* 1995;21:283-290. http://dx.doi.org/10.1093/clinids/21.2.283 PMid:8562733
2. T.C. Sağlık Bakanlığı İstatistikler/Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Çalışma Yıllığı Ankara: Sağlık Bakanlığı, 2004 (http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-2956/temel-saglik-hizmetleri-genel-mudurlugu-calisma-yilligi-.html). Erişim tarihi: 13 Eylül 2012.
3. Wise RI. Brucellosis in the United states: past, present and future. *JAMA* 1980;211:2318-22. http://dx.doi.org/10.1001/jama.1980.03310200058031
4. Williams E. Brucellosis. *Br Med J* 1973;1:791-793. http://dx.doi.org/10.1136/bmj.1.5856.791
5. Schutze GE, Jacobs RF. Brucella. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors: Nelson Textbook of pediatrics 17th ed. Philadelphia: W.B. Saunders company 2004, p.939-941.
6. Vardar F, Gökşen D, Kurugül Z, Özkınay F. Bruselloz tanı ve sağaltımı. *Ege Pediatri Bülteni* 2000;7:29-32.
7. Tanır G, Tufekçi SB, Tuygun N. Presentation, complication and treatment outcome of brucellosis in Turkısh children. *Pediatr Int* 2009;51:114-119. http://dx.doi.org/10.1111/j.1442-200X.2008.02661.x PMid:19371290
8. Giannakopolous I, Nikoleta M, Nikolakopoulou et al. Presentation of childhood Brucellosis in Western Greece. *Jpn J Infect Dis* 2006;59:160-163.
9. Gür A, Geyik MF, Dikici B et al. Complications of brucellosis in different age grups: a study of 283 cases in Southeastern Anatolia of Turkey. *Yonsei Med J* 2003;44:33-44. PMid:12619173
10. Bulut Kaplan İ, Bulut MO, Büyükkayhan D ve ark. Çocukluk çağında Bruselloz: Takip edilen olguların incelenmesi. *C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;27:133-136.
11. Namiduru M, Gungor K, Dikensoy O, Baydar I, Karaoglan I, et al. Epidemiological, clinical and laboratory features of brucellosis: A prospective evaluation of 120 adult patients. *Int J Clin Pract* 2003;57:20-24. PMid:12587937
12. Tsolia M, Drakonaki S, Messaritaki A, Farmakakis T, Kostaki M, Tsapra H, et al. Clinical features, complications and treatment outcome of childhood brucellosis in central Greece. *J Infect* 2002;44:257-262. http://dx.doi.org/10.1053/jinf.2002.1000 PMid:12099734
13. Al-Duboni HM, AI-Shirkat SA, Nagi NA. Brucellosis in children in Iraq. *Ann Trop Paediatr* 1986;6:271-274.
14. Gottesman G, Vanunu D, Maayan MC, Lanq R, Uziel Y, Sagi H, et al. Childhood brucellosis in Israel. *Ped Infect Dis J* 1996;15:610-615. http://dx.doi.org/10.1097/00006454-199607000-00010 PMid:8823856
15. Benjamin B, Annobil SH. Childhood brucellosis in soutwestern Saudi Arabia: a 5 year experience. *J Trop Pediatr* 1992;38:167-172. http://dx.doi.org/10.1093/tropej/38.4.167 PMid:1527811
16. Eissa Y, Al-Nasser M. Haematological manifestations of childhood brucellosis. *Infection* 1993;21:23-26. http://dx.doi.org/10.1007/BF01739305
17. Al-Eissa YA, Assuhaimi SA, Al-Fawaz IM, Higgy KE, Al-Nasser MN, Al-Mobaireek KF. Pancytopenia in children with brucellosis: Clinical manifestations and bone marrow findings. *Acta Haematol* 1993;89:132-136. http://dx.doi.org/10.1159/000204504 PMid:8362601

18. Crosby E, Llosa L, Queseda MM, Carrillo CP, Gotuzzo E. Hematologic changes in brucellosis. *J Infect Dis* 1984;150:419-424. http://dx.doi.org/10.1093/infdis/150.3.419 PMid:6481187
19. Aysha MH, Shayib MA. Pancytopenia and other hematological findigs in brucellosis. *Scand J Haematol* 1986;36:335-338. http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0609.1986.tb01746.x PMid:3715404
20. Akdeniz H, Irmak H, Seçkinli T, Buzgan T, Demiröz AP. Hematological manifestations in brucellosis cases in Turkey. *Acta Med Okayama* 1998;52:63-65. PMid:9548996
21. Galanakis E, Bourantas KL, Leveidiotou S, Lapatsanis PD. Childhood brucellosis in North-western Greece: a retrospective analisis. *Eur J Pediatr* 1996;155:1-6. PMid:8750800
22. Mantur BG, Akki AS, Mangalgi SS et al. Childhood brucellosis- a microbiological, epidemiological and clinical study. *J Trop Pediatr* 2004;50:153-157. http://dx.doi.org/10.1093/tropej/50.3.153 PMid:15233191
23. Al Dahouk S, Nöckler K. Implications of laboratory diagnosis on brucellosis therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011;9:833-845. http://dx.doi.org/10.1586/eri.11.55 PMid:21810055
24. Khuri-Bulas NA, Daoud AH, Azab SM. Treatment of childhood brucellosis: results of a prospective trial on 113 children. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:377-381. http://dx.doi.org/10.1097/00006454-199305000-00005
25. Akdeniz H, Irmak H, Anlar O, Demiröz AP. Central nervous system brucellosis: presentation, diagnosis and treatment. *J Infect* 1998;36(3):297-301. http://dx.doi.org/10.1016/S0163-4453(98)94279-7
26. Pappas G, Akritidis N, Christou L. Treatment of neurobrucellosis: what is known and what remains to be answered. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007;5(6):983-90. http://dx.doi.org/10.1586/14787210.5.6.983 PMid:18039082
27. Corbel MJ. Brucellosis in humans and animals. World Health Organization Publications, Geneva, Switzerland. 2006. PMCid:1698075
28. Habeeb YK, Najdi AK, Sadek SA, Al-onaizi E. Pediatric neurobrucellosis: case report and literatüre review. *J Infect* 1998;37:59-62. http://dx.doi.org/10.1016/S0163-4453(98)90647-8
29. Al Ayed MS. Neurobrucellosis in children, a report of 2 cases. *Int J Health Sci (Qassim)* 2011;5(1):81-4.
30. Işıkay S, Yılmaz K. Nörobruselloz Tanılı Dört Çocuk Olgunun Değerlendirilmesi. *Turkiye Klinikleri J Pediatr* 2011;20(3):214-20.

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2013; 3(1):60-62
doi:10.5222/buchd.2013.060

Olgu Sunumu

# Van der Knaap hastalığı: Olgu sunumu

# Van der Knaap disease: Case report

**Erhan BAYRAM[1], Yasemin TOPÇU[1], Pakize KARAOGLU[1], Uluç YİŞ[1], Handan ÇAKMAÇI GÜLERYÜZ[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**

**Van der Knaap hastalığı, çok ender görülen ve genellikle MLC1 geni mutasyonu sonucunda gelişen bir hastalıktır. Yaygın beyin beyaz cevher tutulumu ve subkortikal kistlerin varlığı karakteristiktir. İnfantil başlangıçlı makrosefali ve yavaş ilerleyici nörolojik bulgular ayırıcı tanıda önemlidir. Bu makalede, Van der Knaap hastalığı tanısı konulan 5 yaşında erkek olgu ender görülmesi nedeniyle sunulmuştur.**

**Anahtar kelimeler:** Van der Knaap hastalığı, makrosefali, çocuk

**ABSTRACT**

**Van der Knaap disease is a very rare disease that usually develops as a result of the mutation in the MLC1 gene. It is characterized by the presence of diffuse brain white matter involvement and subcortical cysts. Infantile onset macrocephaly, and slowly progressive neurologic findings are important in the differential diagnosis. In this report, a 5- year- old boy who was diagnosed with Van der Knaap disease was reported because of the rarity of the disease.**

**Key words:** Van der Knaap disease, macrocephaly, children

**Alındığı tarih:** 25.11.2012
**Kabul tarihi:** 07.12.2012

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

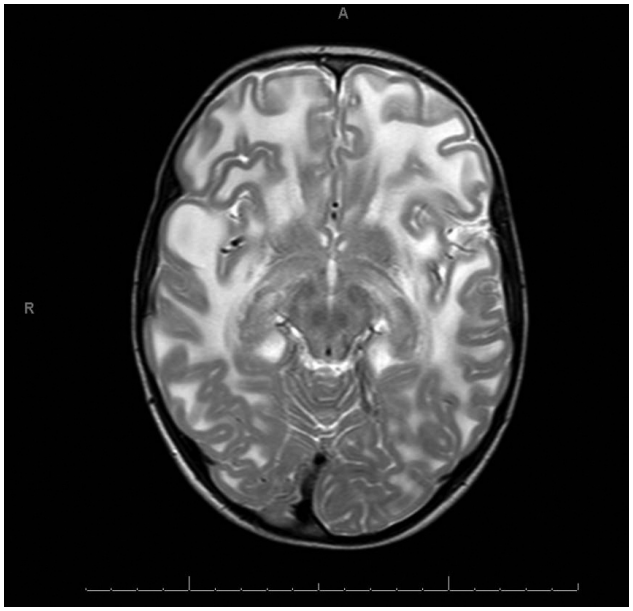
## GİRİŞ

Van der Knaap hastalığı ilk kez 1995 yılında, makrosefali, yaygın beyin beyaz cevher tutulumu ve yavaş ilerleyici bir nörodejeneratif hastalık olarak tanımlanmıştır [(1)]. Infantil başlangıçlı makrosefalinin yanı sıra erken çocukluk döneminde normal ya da normale yakın psikomotor gelişme, epileptik nöbetler, ataksik yürüyüş ve spastisite görülebilmektedir. Olguların çoğunluğu ikinci dekadda kaybedilmektedir. Beyin manyetik rezonans görüntülemede (MRG) yaygın beyaz cevher tutulumu ve ön temporal bölgelerde daha belirgin olmak üzere subkortikal kistler görülmektedir. Tipik klinik ve radyolojik bulguların varlığında tanı konulabilmektedir. MLC1 ve MLC2A mutasyonlarının gösterilmesi tanıya katkıda bulunmaktadır [(2,3)]. Bu makalede Van der Knaap hastalığı tanısı konulan 5 yaşında erkek olgu ender görülmesi nedeniyle sunulmuştur

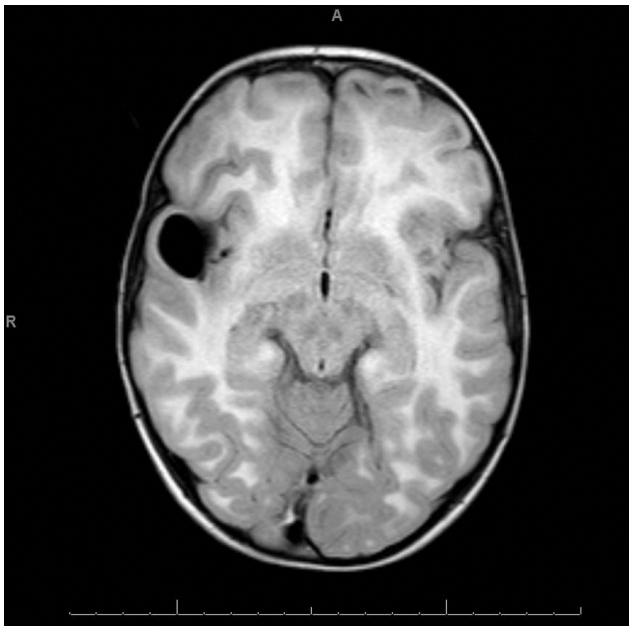
## OLGU SUNUMU

Aralarında akrabalık olmayan anne ve babadan, sezaryen ile miadında, 3600 g doğan, prenatal ve natal öyküsünde özellik bulunmayan beş yaşında erkek olgu nöbet geçirmesi nedeniyle hastanemize başvurdu. Baş tutmasının 6. ayda, desteksiz oturmasının 10. ayda ve yürümesinin 2 yaşında başladığı belirtildi. Olgunun bir yıl önce iki kez olan ve iki gün önce yineleyen jeneralize tonik vasıflı nöbet geçirme öyküsü mevcuttu. Fizik muayenesinde kilosu: 19 kg (70 p), boyu: 108 cm (58 p) ve baş çevresi: 57 cm (> 97 p) olarak saptandı. Derin tendon refleksleri her iki alt ekstremitede canlı olarak alınan olgunun, bilateral

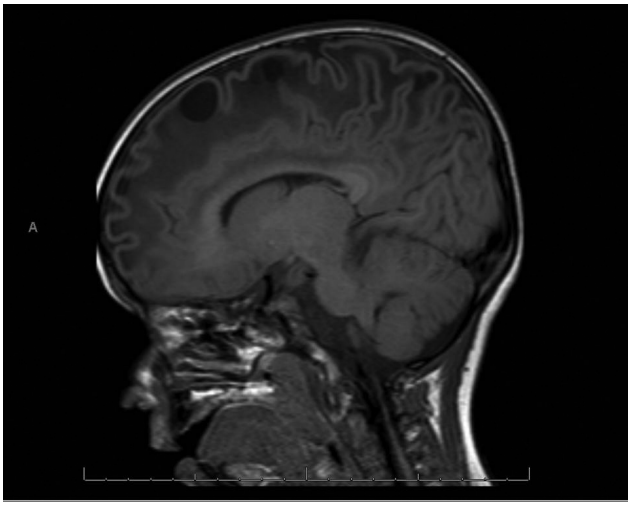
extansör plantar yanıtı ve ataksik yürüyüşü mevcuttu. Yapılan tetkiklerinde; hemogram, kan şekeri, elektrolitleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, kreatinin kinaz, kan gazı, amonyak, laktik asit, pirüvik asit, tandem mass, arilsülfataz A ve plazma amino asit değerleri normal sınırlardaydı. Elektroensefalografisinde; her iki hemisfer frontal, temporal ve parietal bölgelerde belirgin yüksek amplitüdli yavaş dalga aktivitesine, sık aralıklarla eşlik eden diken dalga aktivitelerinin varlığı saptandı. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG); her iki hemisfer anterior kesimlerde daha belirgin olmak üzere yaygın T2 sinyal artımları ve en büyüğü sağ temporal beyaz cevherde olmak üzere beyin omurilik sıvısı ile izointens multiple kistik oluşumlar tespit edildi (Resim 1a-1b, 2). Ayırıcı tanı açısından yapılan MR-spektroskopisinde; N-asetil aspartik asit/ kreatin



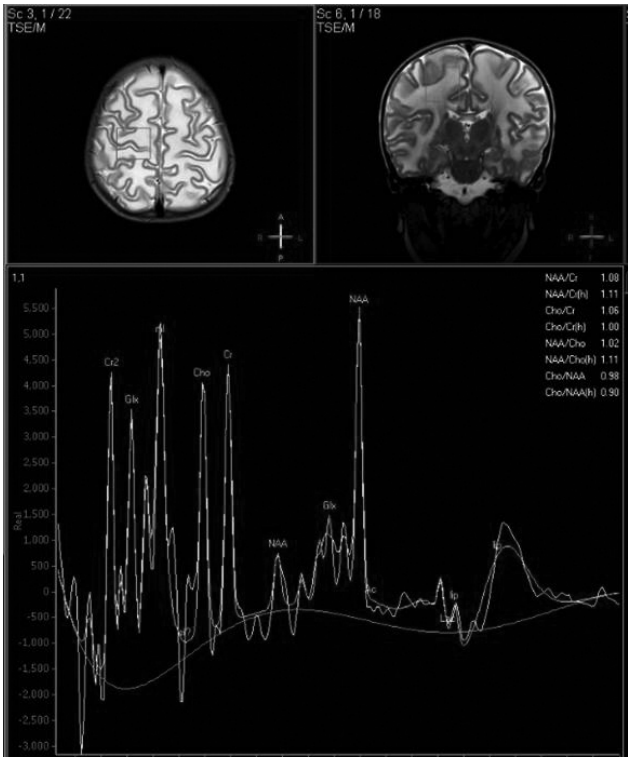

**Resim 1a.**




**Resim 1b.**




**Resim 2.**




**Resim 3.**

pikinde ılımlı azalma saptandı (Resim 3). Mevcut bulgular ile hastaya Van der Knaap hastalığı tanısı konuldu. Epileptik nöbetlerine yönelik olarak okskarbazepin tedavisi başlanan olgunun 18 aylık izleminde nöbeti tekrarlamadı.

## TARTIŞMA

Van der Knaap hastalığı, çok ender görülen bir megalensefalik lökoensefalopati formudur. Makrosefali doğumda da bulunabilmekle birlikte, genellikle yaşamın ilk birkaç yılında belirginleşmektedir. Beyin MRG görüntülemelerindeki dramatik bulgulara rağmen, klinik bulgulardaki yavaş ilerleyici seyir dikkat çekicidir. Psikomotor gerilik, yürüyüş ataksisi, spastisite, distoni ve koreatetoz gibi nörolojik bulguların belirginleşmesi geç dönem bulgularıdır.

Van der Knaap hastalığı olan bireylerde tanı genellikle beyaz cevherin diffüz ödemli görünümü ve yaygın subkortikal kistlerle birlikte tipik klinik bulguların varlığı ile konulmaktadır. Olgumuzda da olduğu gibi, subkortikal kistler sıklıkla, serebral hemisferlerin ön temporal ve frontoparietal bölgelerinde görülmektedir [4]. Van der Knaap hastalığı olan bireylerde, 22. kromozomda yerleşmiş bulunan MLC1 geni mutasyonları sık görülmektedir. Ender olgularda MLC2A mutasyonları da tanımlanmıştır [3,5].

Makrosefali, psikomotor gerilik ve beyin MRG'de beyaz cevher tutulumu saptandığı durumlarda ayırıcı tanıda, Canavan hastalığı, Alexander hastalığı, glutarik asidüri, GM1 ve GM2 gangliozidoz kesinlikle düşünülmelidir [6]. Van der Knaap hastalığını ayırıcı tanıdaki bu hastalıklardan ayıran en önemli klinik özellik şiddetli beyaz cevher tutulumuna rağmen psikomotor yıkımın çok yavaş olmasıdır. Canavan hastalığında görülen talamus ve globus pallidusun tutuluşu ve MR-spektroskopideki NAA/Cr piki artışı olgumuzda saptanmadı. Yine Alexander hastalığında saptanan periventriküler kontrast tutulumu, kaudat nükleus etkilenmesi ve hidrosefali gibi bulgular olgumuzda yoktu.

Sonuç olarak, makrosefali ve yavaş ilerleyici psikomotor etkilenme bulguları olan olgularda, yaygın beyaz cevher tutulumu ve subkortikal kistik oluşumlar saptanması durumunda, Van der Knaap hastalığı mutlaka düşünülmelidir.

## KAYNAKLAR


1. van der Knaap MS, Valk J, Barth PG, Smit LM, van Engelen BG, Tortori Donati P. Leukoencephalopathy with swelling in children and adolescents: MRI patterns and differential diagnosis. *Neuroradiology* 1995;37:679-86. http://dx.doi.org/10.1007/BF00593394 PMid:8748906
2. Lopez-Hernandez T, Sirisi S, Capdevila-Nortes X, Montolio M, Fernandez-Duenas V, Scheper GC, et al. Molecular mechanisms of MLC1 and GLIALCAM mutations in megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts. *Hum Mol Genet* 2011;20:3266-77. http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddr238 PMid:21624973
3. Yiş U, Scheper GC, Uran N, Unalp A, Cakmakçi H, Hiz-Kurul S, et al. Two cases with megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts and MLC1 mutations in the Turkish population. *Turk J Pediatr* 2010;52:179-83. PMid:20560255
4. Miles L, DeGrauw TJ, Dinopoulos A, Cecil KM, van der Knaap MS, Bove KE. Megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts: a third confirmed case with literature review. *Pediatr Dev Pathol* 2009;12:180-6. http://dx.doi.org/10.2350/08-06-0481.1 PMid:18821826
5. van der Knaap MS, Lai V, Kohler W, Salih MA, Fonseca MJ, Benke TA, et al. Megalencephalic leukoencephalopathy with cysts without MLC1 defect. *Ann Neurol* 2010;67:834-7. PMid:20517947
6. Unalp A, Uran N. Van Der Knaap Hastalığı: MRG ve MRS Bulguları ile Bir Olgu Sunumu. *Turkiye Klinikleri J Pediatr* 2007;16:202-5.

*İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2013; 3(1):63-66*
doi:10.5222/buchd.2013.063

**Olgu Sunumu**

# Uzamış febril miyalji ile prezante olan ailevi Akdeniz ateşi olgusu

# Familial Mediterranean fever presenting with protracted febrile myalgia: A case report

**Can ÖZTÜRK[1], Sümer SÜTÇÜOĞLU[2], Esra ÖZER[3], Sezin AŞIK AKMAN[4]**

*[1]Sağlık Bakanlığı Tepecik Eğitim Hastanesi, Çocuk İmmunoloji, İzmir*
*[2]Sağlık Bakanlığı Tepecik Eğitim Hastanesi, Çocuk Klinikleri, İzmir*
*[3]Sağlık Bakanlığı Tepecik Eğitim Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, İzmir*
*[4]Sağlık Bakanlığı Tepecik Eğitim Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji, İzmir*

**ÖZET**

**Ailevi Akdeniz ateşi hastalığının klinik spektrumu özellikle son on beş yılda genişlemiş ve "uzamış febril miyalji" de ailevi Akdeniz ateşinin klinik bulguları içinde yer almaya başlamıştır. Alt ve üst ekstremitelerinde on gündür süren şiddetli miyalji ve ateşle çocuk kliniğine yatırılan 12 yaşındaki kız olgu sunulmuştur. Ailevi Akdeniz ateşi tanısı homozigot M694V mutasyonu saptanarak konmuştur. Uzamış febril miyaljinin ailevi Akdeniz ateşinde atipik klinik belirtilerden biri olduğu vurgulanmak istenmiş ve bu konu ile ilgili literatürün gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.**

**Anahtar kelimeler:** Ailevi Akdeniz ateşi, çocuk, "uzamış febril miyalji sendromu"

**ABSTRACT**

**The clinical spectrum of familial Mediterranean fever (FMF) expanded especially in the last fifteen years, so "protracted febrile myalgia" is now considered as one of the clinical manifestations of the FMF. We present a 12-year-old girl who was admitted to the Pediatrics Clinic with fever and severe myalgia in her upper and lower extremities lasting for 10 days before the diagnosis of FMF. Her genetic diagnosis was homozygosity for M694V mutation. We emphasize that protracted febrile myalgia in some cases of FMF could be the first symptom during childhood. The case was presented with the review of the literature.**

**Key words:** Children, familial Mediterrenean fever, "protracted febrile myalgia"

**Alındığı tarih:** 07.11.2012
**Kabul tarihi:** 10.12.2012

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Can Öztürk, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenişehir-İzmir
**e-mail:** can.ozturk@gmail.com

## GİRİŞ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), ataklar halinde ateş ve seröz membranların inflamasyonları ile karakterize, akut karın, göğüs ve eklem ağrıları ile kendini gösterebilen, anormal pirin sentezine neden olan MEFV geninde mutasyonların saptandığı, yaşam boyu süren bir hastalıktır [1,2]. Hastalığın ülkemizdeki tahmini sıklığı 1/1,000, taşıyıcı oranı ise 1:5 olarak bildirilmektedir [3,4]. "Uzamış febril miyalji sendromu", AAA tanılı hastalarda ilk kez 1994 yılında tanımlanmıştır. Sendrom yüksek ateş, şiddetli-ağır paralize edici miyalji, karın ağrısı, ishal, artrit/artralji ve geçici vaskülitik döküntülerle seyretmektedir [5,6]. Son zamanlarda farkındalığın da artması ile tipik semptomları olmayan AAA tanılı hastalar giderek artan sıklıkla bildirilmekte, şiddetli miyalji ve ateş birlikteliği olan hastaların özellikle Akdeniz ülkelerinde AAA açısından da değerlendirilmesi gündeme gelmektedir [7,8].

Önceden AAA tanısı olmaksızın yüksek ateş ve yürüyememe nedeni ile başvuran ve şiddetli miyalji

olarak değerlendirilen hastanın, takibinde AAA tanısı alması, steroid tedavisine çok iyi yanıt vermesi ve sürdürülen kolşisin tedavisi ile yedi yıllık izleminde febril miyalji atağının olmaması nedeni ile sunulmuştur.

## OLGU

Yüksek ateş ve yürüyememe yakınmaları ile başvuran 12 yaşında kız hastanın, on günden beri üst ve alt ekstremitelerde ciddi kas ağrısının olduğu, bu nedenle yürüyemediği ve aktivitesinin kısıtlandığı, ateş ataklarının da tabloya eşlik ettiği öğrenildi.

Hastanın öyküsünde iki hafta önce ürosepsis tanısı ile ampisilin-sulbaktam ve seftriakson tedavisi aldığı belirtildi. Ailede AAA tanısı alan veya AAA düşündüren bulguları olan birey tanımlanmadı. Anne baba arasında kuzen evliliği mevcuttu, tek kardeşin sağlıklı olduğu öğrenildi. Anamnez derinleştirildiğinde öyküde, bir veya iki gün sürebilen ateş epizodları ve nadiren karın ağrılarının olduğu belirtilirken; hastada ciddi miyaljinin olmadığı, yalnızca bir kez alt ekstremitelerde nedeni açıklanamayan, kısa sürede spontan düzelen kasılmaların olduğu öğrenildi.

Fizik bakıda, hastanın ağırlığı üç persantilin altında, boyu on persantilde, kan basıncı normal, kalp atım hızı ve aksiller vücut ısısı sırasıyla 98/dk. ve 38.9ºC bulundu. Yürüyemeyen hastanın tüm kaslarında, kas gücü muayenesinin yapılmasını engelleyecek derecede yaygın ve aşırı duyarlılık saptandı. Diğer nörolojik muayene bulguları normaldi, 3-4 gün boyunca devam eden hafif purpurik döküntüsü saptandı.

Laboratuvar değerlendirmesinde, tam kan sayımında hemoglobin, lökosit ve trombosit sayıları sırasıyla 9.2 g/dL, $19.5x10^9$/L ve $599x10^9$/L bulundu. Periferik yaymada nötrofil %80, lenfosit %20 idi, atipik hücre saptanmadı. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) 110 mm/saat ve 3.86 mg/dl bulundu. İdrar analizi ve serum glukoz, üre, kreatinin, transaminaz, kreatin kinaz, iyon değerleri normaldi. Laktat dehidrogenaz 784 U/L, ferritin 349 ng/mL, fibrinogen 519 mg/dL, C3 düzeyi 132 mg/dL; serum immunglobulin (Ig) G, IgM ve IgA değerleri sırasıyla 3480, 239 ve 574 mg/dL olarak saptandı. Kültürlerinde üreme olmayan hastanın Hepatit B, Ebstein Barr virus ve Parvovirus serolojileri, Brucella Wright testi, antinükleer antikor ve antimitokondriyal antikor negatif bulundu. Elektromiyografisi (EMG) normal olan hastada, AAA'ya yönelik planlanan mutasyon analizi M694V homozigot olarak belirlendi.

Önde gelen klinik bulgusu, ateşin de eşlik ettiği ciddi miyalji olan hastada enfeksiyöz, romatolojik ve malign hastalıkların ayırıcı tanısı yapıldı. Klinik ve laboratuvar bulgularla bir enfeksiyon odağı tanımlanamadı, trombositoz ve lökositozu olan hastada kan yaymasında malignite lehine bulgu saptanmadı, akciğer grafisi, karın ultrasonografisi gibi görüntüleme yöntemleri de normaldi. Kas enzimleri ve EMG'si normal olan hastada dermatomiyozit ve polimiyozit tanılarından da uzaklaşıldı. Öyküde var olan ateş ve yineleyici karın ağrıları nedeni ile araştırılan mutasyon analizinin homozigot M694V olarak sonuçlanması üzerine hastaya kolşisin (3x1/gün, oral) tedavisi başlandı. Ancak, tedaviye karşın ateş ve paralize edici şiddette miyaljinin sebat etmesi üzerine "uzamış febril miyalji sendromu" düşünülerek hastaya 1mg/kg/gün steroid başlandı, tedavinin ikinci günü hastada dramatik yanıt gözlendi. Akut faz reaktanları ikinci haftanın sonunda normal saptandı, steroid tedavisi iki haftada azaltılarak kesildi. Kolşisin profilaksisi sürdürülen hastanın yedi yıllık izleminde febril miyalji atağı gözlenmedi.

## TARTIŞMA

Özellikle Akdeniz coğrafyasında AAA tanısı karakteristik klinik bulgulara dayandırılabilmektedir. Ancak, tipik klinik bulguların olmadığı hastalarda tanı zorlukları sık olarak yaşanmaktadır. Son yıllarda ateş, artralji/artrit, karın ağrısı, eritem gibi doğrudan AAA'yı düşündüren klasik bulguların dışında miyalji, vaskülitik ve/veya spondiloartropatileri düşündü-

ren semptomlarla başvuran olgular da sıklıkla AAA tanısı almaktadır [5,6,9,10]. Aile öyküsü olmayan, özgeçmişinde AAA düşündürebilecek klinik bulguları çok silik olan hastamız da benzer şekilde şiddetli bir miyalji ve hareket kısıtlılığı tablosu ile başvurmuştur. Ayırıcı tanı sonrasında, infeksiyöz, malign ve romatolojik hastalıklar dışlanarak, hasta "uzamış febril miyalji sendromu" olarak değerlendirilmiştir. Literatürde bu tanının M694V alleli ile kuvvetli bağlantısı olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır ve bu sendrom, MEFV geninde M694V mutasyonunun varlığı ile karakterli ve steroid tedavisi gerektiren bir vaskülit olarak tanımlanmaktadır [7,8]. Son yıllarda farklı MEFV mutasyonları ile de ilişkilendirilmektedir [11].

Hastamızda da M694V genotipinin homozigot olarak bulunması ve steroid tedavisine dramatik yanıt tanımızı desteklemiştir.

Hastamızın en belirgin özelliği şiddetli miyaljinin AAA'nın tanı sürecinde ilk bulgu olarak ortaya çıkmasıdır. Benzer klinik tablonun tanımlandığı bir olgu sunumunda AAA tanılı ve kolşisin tedavisi almakta olan bir yetişkin hastada "uzamış febril miyalji sendromu" tanısı konmuş, hastanın steroid tedavisine yanıt verdiği bildirilmiştir [10]. Hastamızın önemli bir başka özelliği de kemik iliği aspirasyonu, kas biyopsisi gibi invaziv yöntemler kullanılmadan AAA ve febril miyalji sendromu birlikteliğinin düşünülmesidir. Olgu sunumu ve çalışmalarda steroid tedavisine yanıtsız veya kolşisin profilaksisine karşın febril miyalji ataklarının sürdüğü olgular da bildirilmektedir [7,12,13]. Literatürde "uzamış febril miyalji sendromu" ve AAA birlikteliğine ilişkin, 1994'teki ilk bildirimden sonra toplam 29 bilimsel yayın bulunmaktadır; bunların çoğu olgu sunumu şeklindedir. 1996'da Livneh ve ark. febril miyaljiyi "AAA'nın değişen yüzü" başlığı altında atipik bulgulardan biri olarak değerlendirmişlerdir. Yayınların büyük kısmı ülkemiz kaynaklıdır, ayrıca Akdeniz çevresindeki ülkelerden veya dünyanın değişik yörelerinde yaşayan Akdeniz kökenli bireylerle ilgili yayınlar da bulunmaktadır [8,14-16].

Olgu sunumumuza benzer şekilde tüm yayınlarda AAA düşündüren tipik bulguların yokluğunda uzamış ağır seyirli ve ateşin eşlik ettiği miyaljilerde, MEFV mutasyonunun çalışılması ve hastanın AAA açısından değerlendirilmesi gerektiği bildirilmektedir, miyaljili olgularda M694V mutasyonunun sık olduğu da özellikle Sidi'nin çalışmasında vurgulanmıştır [8]. Febril miyaljide steroid tedavisine yanıtlı olguların yanısıra tedaviye dirençli olgular da bildirilmektedir [6,12].

Akdeniz çevresinde, AAA'ya ilişkin anlamlı bulgular olmaksızın, yüksek ateşin ve akut faz reaktanlarında yüksekliğin de eşlik ettiği, uzun süren şiddetli miyaljinin varlığında, "uzamış febril miyalji sendromu" ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Erken dönemde MEFV mutasyon analizinin planlanması hem tanı desteği sağlama hem de izlem ve tedavi maliyetlerini azaltma bakımından önemlidir.

## KAYNAKLAR


1. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever: a survey of 470 cases, and review of the literatüre. *Am J Med* 1967;43:227-253. http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(67)90167-2
2. Barakat MH, Kamik AM, Majeed HW, el-Sobki NI, Fenech FF. Familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis) in Arabs. A study of 175 patients and review of the literature. *Q J Med* 1986;60:837-846. PMid:3306755
3. Yilmaz E, Ozen S, Balci B, Duzova A, Topaloglu R, Besbas N, et al. Mutation frequency of Familial Mediterranean fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 2001;9:553-555. http://dx.doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200674 PMid:11464248
4. Dinc A, Pay S, Turan M, Caglar K, Can C. Prevalence of Familial Mediterranean fever in young Turkish men. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:787-788. PMid:11138354
5. Soylu A, Kasap B, Türkmen M, Saylam GS, Kavukçu S. Febrile myalgia syndrome in familial Mediterranean fever. *J Clin Rheumatol* 2006;12(2):93-96. http://dx.doi.org/10.1097/01.rhu.0000208635.64537.10 PMid:16601545
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(4 Suppl 45):S114-117. PMid:17949564
7. Ozturk C, Halicioglu O, Coker I, Gulez N, Sutçuoglu S, Karaca N, et al. Association of clinical and genetical features

in FMF with focus on MEFV strip assay sensitivity in 452 children from western Anatolia, Turkey. *Clin Rheumatol* 2012;31(3):493-501.
http://dx.doi.org/10.1007/s10067-011-1876-1
PMid:22057232

8. 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(3):174-176.
http://dx.doi.org/10.1080/030097400750002058
PMid:10898070
9. Soylu A, Oztürk Y, Kasap B, Akman N, Türkmen M, Kavukçu S. Clinical quiz: a pediatric case presenting with fever and diffuse myalgia. *Rheumatol Int* 2005;25(4):314-316.
http://dx.doi.org/10.1007/s00296-004-0530-5
PMid:15889305
10. Tufan G, Demir S. Uncommon clinical pattern of FMF: protracted febrile myalgia syndrome. *Rheumatol Int* 2010;30(8):1089-1090.
http://dx.doi.org/10.1007/s00296-009-1024-2
PMid:19590876
11. Soylu A, Kasap B, Türkmen M, Ulgenalp A, Uzuner N, Kavukçu S. Protracted febrile myalgia syndrome in a patient with familial Mediterranean fever homozygous for the E148Q mutation. *Semin Arthritis Rheum* 2008;38(2):161-162.
http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2007.10.009
PMid:18191992
12. Bircan Z. Steroid-resistant protracted febrile myalgia. *Semin Arthritis Rheum* 2010;40(3):1-2.
http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2009.03.004
PMid:19481239
13. Majeed HA, Al-Qudah Ak, Qubain H, Shain HM. The clinical patterns of myalgia in children with familial Mediterranean fever. *Sem Arthritis Rheum* 2000;30:138-143.
http://dx.doi.org/10.1053/sarh.2000.16646
PMid:11071586
14. Cabral M, Conde M, Brito MJ, Almeida H, Melo Gomes JA. Protracted Febrile Myalgia Syndrome with Henoch-Schönlein Purpura: an atypical presentation of Familial Mediterranean Fever. *Acta Reumatol Port* 2011;36(1):69-74.
PMid:21483284
15. Majeed HA, El-Khateeb M, El-Shanti H, Rabaiha ZA, Tayeh M, Najib D. The spectrum of familial Mediterranean fever gene mutations in Arabs: report of a large series. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34(6):813-818.
http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2005.01.010
PMid:15942916
16. Apa H, Torun Bayram M. Protiacted febrile myalgis syndrome in a children with familial mediterranean fever. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi* 2012;2(3):198-199.

*İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2013; 3(1):67-70*
doi:10.5222/buchd.2013.067

**Olgu Sunumu**

# Akut otitis medianın ender komplikasyonu: Periferik fasiyal paralizili altı aylık bebek

# A rare complication of acute otitis media: A 6-month old infant with peripheral facial paralysis

**Cengiz ÇEVİK[1], Murat TUTANÇ[2], İbrahim ŞİLFELER[2], Ercan AKBAY[1], Ümmü ALAKUŞ[2]**

*Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz[1], Çocuk Hastalıkları[2] Anabilim Dalı, Hatay*

**ÖZET**

**Ortakulakta enflamasyon sonucu ortaya çıkan klinik tablo olarak tanımlanan otitis media çocukluk çağında görülen ikinci en sık infeksiyon hastalığıdır. Yapılan çalışmalarda akut otitis mediaya (AOM) neden olan patojenlerin Streptokokus pnomonia, Hemofilus influenza ve Moraksella kataralis olduğu bildirilmiştir. En sık 6-24 ay arasında görülür. AOM çocuklarda sık görülen bir hastalık olmasına rağmen, periferik fasiyal paralizi (PFP) AOM'nin sık görülmeyen bir komplikasyonudur. PFP'nin çocuklarda en sık nedeni ise Bell's paralizisidir. Üst solunum yolu infeksiyonu sonrasında AOM geçiren ve 3. günde PFP (Hause-Brackman sınıflamasına göre Grade III) ile gelen hasta yatırılarak intravenöz antibiyotik ve bir haftalık steroid tedavisi ile takip edildi. İkinci ayın sonunda medikal tedavi ile hastanın PFP'si tamamen düzeldi. Bu çalışmada 6 aylık kız çocukta AOM'nın ender komplikasyonu olan fasiyal paraliziyi anımsatmayı amaçladık.**

**Anahtar kelimeler:** İnfant, akut otit, fasiyal paralizi

**ABSTRACT**

**Otitis media is the second most common infectious disease of childhood, which is defined as clinical presentation that occurs due to inflammation of middle ear. It has been reported that Streptococcus pneumonia, Hemophilus influenzea and Moraxella catarrhalis are the causative agents accounted for acute otitis media (AOM). It is most commonly seen between 6 and 24 months of age. Although AOM is a commonly encountered disease in children, peripheral facial paralysis (PFP) is an uncommon complication of AOM. Most common cause of PFP is Bell's paralysis in children. A child, who had a history of AOM following upper tract infection and presented with PFP (Grade III according to Hause-Brackman classification) on the 3rd day of infection, was admitted to hospital and IV antibiotic therapy was given. One-week steroid therapy was initiated during follow-up period. At the end of 2nd month, PFP was completely recovered by medical treatment. In the present study, we aimed to call attention to a rare complication of AOM, facial paralysis, in this 6-month- old girl.**

**Key words:** Infant, acute otitis media, facial paralysis

**Alındığı tarih:** 31.05.2012
**Kabul tarihi:** 04.10.2012

**Yazışma adresi:** Yrd. Doç. Dr. Cengiz Çevik, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tayfur Ata Sökmen Kampüsü. Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kulak-Burun-Boğaz Anabilim Dalı, Serinyol, Hatay
**e-mail:** drccevik@yahoo.com

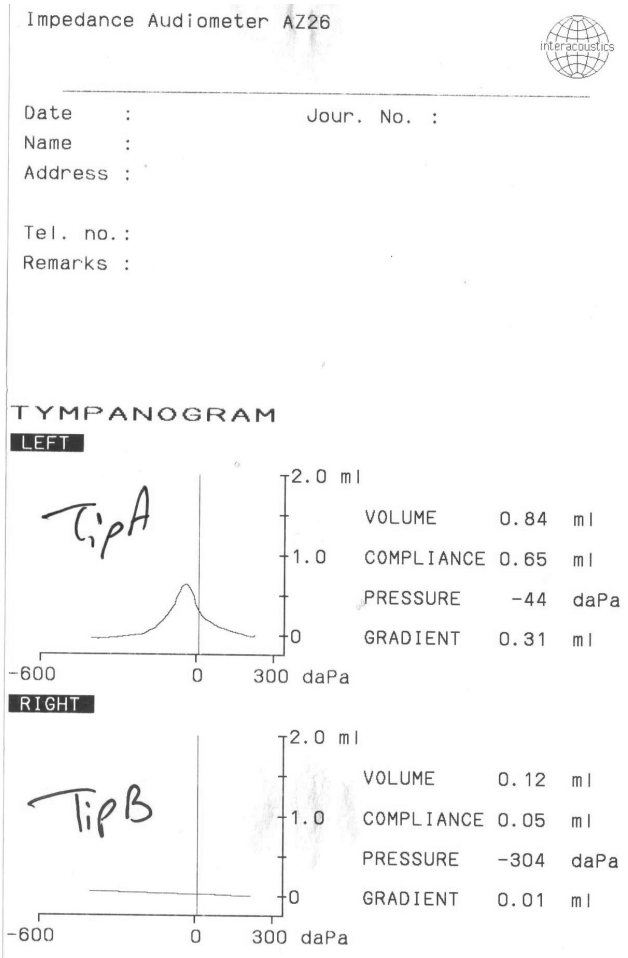
## GİRİŞ

Ortakulakta enflamasyon sonucu ortaya çıkan klinik tablo otitis media olarak tanımlanmaktadır. Hastalık akut, subakut ve kronik olarak klinik seyir gösterir. Akut Otitis Media (AOM) çocukluk çağı hastalıkları arasında üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE) arasında tonsillofarenjitten sonra en sık görülen ikinci hastalıktır. Çocuklarda östaki tüpünün gelişimsel farklılıkları, tam olgunlaşmamış bir bağışıklık sistemi ve sık yineleyen viral ÜSYE atakları AOM gelisiminde majör bir rol oynar. En sık 6-24 ay arasında, erkeklerde kızlara göre daha sık görülür. Genellikle süpüratif otitis media olarak başlayan tab-

loya bakteriyel veya viral etkenlerin eklenmesi ile pürülan AOM oluşur. AOM iyileşme döneminden sonra seröz otitis media devam edebilir. Daha az oranda subakut veya kronik seyir gösteren hastalarda mukoid otitis media görülür. Üç yaşına kadar çocukların 2/3'si en az bir kez 1/3'i ise en az 3 kez AOM atağı geçirir [1]. Östaki kanalı disfonksiyonu sonucu oluşan bakteriyel kolonizasyonu AOM'nın temel nedeni olarak kabul edilmektedir. Çocuklarda ender olarak görülen (16/100.000) periferik fasial paralizi (PFP) en sık fasiyal sinirin anatomik seyri sırasında basıya uğraması nedeniyle oluşur [2]. Etiyolojik nedenler arasında Bell's paralizi ilk sırada yer alır. Fasiyal sinirin paralizisi AOM'nın ender komplikasyonlarından biridir (% 3). Tedavide, AOM için antibiyoterapi, fasiyal paralizi için steroid kullanılması önerilmektedir [3].

## OLGU

Altı aylık kız hastanın yaklaşık 1 hafta önce başlayan ÜSYE sonrasında huzursuzluk, ateş, elini kulaklarına götürme, emmeme yakınmaları başlamıştı. Gittiği aile hekimi tarafından antibiyoterapi, dekonjestan ve antipiretik tedavileri verilmişti. Tedavinin 3. gününde anne bebek ağlayınca ağzının sol yanında kayma ve sağ gözünün açık kalmasını fark etmiş. Bu yakınmaları ile polikliniğimize getirildi. Hastanın yapılan muayenesinde sağ dışkulak yolunda pürülan sekresyon ve timpanik zarda perforasyon (AOM'ye bağlı taze perforasyon) tespit dildi. Yapılan muayenesinde hasta ağladığında ağız köşesinin sola kaydığı, sağ gözünü kapatamadığı, salyasının ağzından aktığı tespit edildi. Timpanogram sağ kulakta tip B, solda tip A idi (Şekil 1). Bunun üzerine hasta sağ PFP (Hause-Brackman sınıflamasına göre Grade III) tanısı ile servise yatırıldı (Şekil 2). Tedavisindeki dekonjestan kesildi, antibiyoterapiye devam edildi, yapay gözyaşı ve oral steroid eklendi. Hasta çocuk sağlığı ve hastalıkları bölümü ile birlikte takip edildi. Günlük dışkulak yolu aspirasyonu uygulandı. Bir haftalık antibiyoterapiden sonra enfeksiyon




**Şekil 1. Empedans odyometri.**

**Şekil 2. Fasial paralizili olgunun görüntüsü.**

geriledi, paralizide hafif düzelme (Hause-Brackman sınıflamasına göre Grade II) oldu. Poliklinik kontrollerinde, 2. ayda pasiyal paralizinin tam olarak düzeldiği görüldü (Grade I).

## TARTIŞMA

Fasiyal sinir orta kulak ve mastoidde kemik kanal içerisinde seyrettiğinden dolayı PFP AOM'nın sık görülmeyen intratemporal komplikasyonlarındandır. Sıklık bazı yayınlarda %1-4 olarak bildirilmiştir [1]. AOM çocuklarda daha sık görülmesine rağmen, komplikasyon olarak PFP erişkin yaş gurubunda AOM sonrası 10 kat daha fazladır [1]. May M. ve ark. pediyatrik hastalarda PFP'nin en sık nedeninin Bell's paralijisi olduğunu (%50) daha sonra sırasıyla AOM, doğum travması, infeksiyonlar, neoplazi, travmatik nedenler, konjenital ve geri kalanınında da nedenin bilinmediğini bildirmiştir (metabolik, otoimmun, iskemik, nörolojik, vaskuler) [3]. Yonamine ve ark. 2758 fasial paralizili çocuk hastadan 40'ında (%1.45) AOM sonrası PFP geliştiğini bildirmiştir. Makeham ve ark. çalışmalarında, AOM sırasında çocuklarda PFP oranını %1 olarak bildirmiştir [2].

AOM sonrasında PFP gelişimiyle ilgili birçok teori ileri sürülmüştür. Bunlardan biri enfeksiyona bağlı damarlardaki vazokontrüksiyon sonucunda sinirde lokal iskemilerin oluştuğu ve bununda PFP'ye neden olduğudur. Bir diğer teori ise AOM'a neden olan bakteriyel ajanların salgılamış oldukları toksinlerin direkt olarak sinire invazyon yapmasıdır [4]. Fakat patofizyolojide birçok etkenin birlikte etkisinin bulunduğu kabul edilmektedir.

AOM ile ilgili yapılan çalışmalarda etken olarak en sık bildirilen ajanlar Haemophilus influenza, Streptococcus pneumonia, Moraxella catarrhalis [1]. Antibiyotik kullanımının yaygınlaşması ve AOM'a neden olan ajanların antibiyotiklere duyarlı olması yalnız PFP'de değil AOM'un diğer sık görülen komplikasyonlarında da azalmaya neden olmuştur [5]. Çocuklarda AOM sonrası en sık görülen komlikasyon olan akut mastoidit insidansı da antibiyotik kullanımının artmasına paralel olarak azalmıştır [6]. Lateral sinüs tromboflebiti, labirentit, vestibüler komplikasyonlar AOM sonucu oluşabilen diğer intratemporal komplikasyonlarındandır. Olgumuzda çekilen MRI sonucunda gerek santral gerekse de intratemporal bir patoloji saptanmadı. Daha önce antibiyotik kullanmış olan hastanın akıntı kültüründe üreme olmadı.

AOM'a bağlı PFP genellikle aniden oluşmaktadır. Popovtzer ve ark. bu sürenin ortalama 5 gün (min:1, max:21) olduğunu bildirmiştir [7]. Olgumuzda hasta AOM'u takiben 3. günde PFP kliniği ile gelmişti.

Tedavide, AOM için antibiyoterapi, fasiyal paralizi için steroid kullanılması önerilmektedir [8]. Timpanik zarın intakt olduğu, dış kulak yolunun enfekte olmadığı hastalarda miringotomi tedaviye eklenebilinir. Medikal tedavi sonrası paralizinin düzelme süresi değişkendir. İyileşme sürenin ortalama 68 gün olduğunu bildirilmektedir [4]. Bu süre sonunda medikal tedavi ile düzelmeyen PFP'lerde mastoidektomi ve fasiyal sinir dekompresyonu gerekebilir. Olgumuzda dış kulak yolu enfekte olduğundan İV antibiyotik ve steroid ile hasta tedavi edildi. Miringotomi'ye gerek duyulmadı. Hastamızda 2. Ayın sonunda PFP tamamen düzeldiği için cerrahi bir müdahele yapılmadı.

AOM komplikasyonu olan PFP'yi küçük çocuklarda ender görülmesi nedeni ile 6 aylık kız hastayı sunduk.

## KAYNAKLAR


1. Yonamine FK, Tuma J, Silva RF, Soares MC, Testa JR. Facial paralysis associated with acute otitis media. *Braz J Otorhinolaryngol* 2009;75(2):228-30. PMid:19575108
2. Makeham TP, Croxson GR, Coulson S. Infective causes of facial nerve paralysis. *Otol Neurotol* 2007;28(1):100-3. http://dx.doi.org/10.1097/01.mao.0000232009.01116.3f PMid:17031324
3. May M, Fria TJ, Blumenthal F, Curtin H. Facial paralysis in children: differential diagnosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1981;89(5):841-8. PMid:6799919
4. Joseph EM, Sperling NM. Facial nerve paralysis in acute otitis media: cause and management revisited. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118(5):694-6. PMid:9591875
5. Gaio E, Marioni G, de Filippis C, Tregnaghi A, Caltran S, Staffieri A. Facial nerve paralysis secondary to acute otitis media in infants and children. *J Paediatr Child Health* 2004;40(8):483-6. http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1754.2004.00436.x PMid:15265194
6. Pellegrini S, Gonzalez Macchi ME, Sommerfleck PA,

Bernáldez PC. Intratemporal complications from acute otitis media in children: 17 cases in two years. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2012;63(1):21-5.
http://dx.doi.org/10.1016/j.otorri.2011.06.007
PMid:21982482

7. Popovtzer A, Raveh E, Bahar G, Oestreicher-Kedem Y, Feinmesser R, Nageris BI. Facial palsy associated with acute otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132(2):327-9.
http://dx.doi.org/10.1016/j.otohns.2004.09.013
PMid:15692549
8. Lorch M, Teach SJ. Facial nerve palsy: etiology and approach to diagnosis and treatment. *Pediatr Emerg Care* 2010;26(10):763-9.
http://dx.doi.org/10.1097/PEC.0b013e3181f3bd4a
PMid:20930602
9. Öncel S. Acute Otitis. *Media in Children J Pediatr Inf* 2009;3: 39-42.

*İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2013; 3(1):71-74*
doi:10.5222/buchd.2013.071

**Olgu Sunumu**

# Otistik çocuk hastada valproatın ani kesilmesine bağlı rebound kompulsif davranışlar

# Rebound compulsive behaviors upon abrupt discontinuation of valproate in a child with autistic disorder

**Özalp EKİNCİ[1], Tanju ÇELİK[2], Fevziye TOROS[1]**

*[1]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı, Mersin*
*[2]İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, İzmir*

**ÖZET**

**Otistik spektrum bozukluklar (OSB) tanılı çocuk ve ergenlerde kompulsif davranışlara sık olarak rastlanmaktadır. Psikotrop ilaçların OSB'ye eşlik eden kompulsif davranışlar, stereotipik hareketler ve agresyon belirtilerine yararlı olabildiği gösterilmiştir. OSB'de eşlik eden epilepsi nedeniyle valproat sıklıkla kullanılmaktadır. OSB'de psikiyatrik tedavide valproatın yeri ve etkinliği ise sınırlı sayıda klinik çalışmada gösterilmiştir. Bu olgu sunumunda 16 yaşında OSB tanılı bir kız hastada epilepsi tedavisi için kullanılan valproatın aile tarafından ani olarak kesilmesi ile gelişen klinik tablo anlatılmıştır. Olguda valproatın kesilmesine bağlı rebound kompulsif davranışlar gelişmiş ve ilacın yeniden başlanması ile belirtilerin düzeldiği görülmüştür. OSB tanılı olgulara yaklaşımda, özellikle yürütülen ilaç tedavilerinde, ailelerin iyi bilgilendirilmesi ve yakın takip büyük önem taşımaktadır.**

**Anahtar kelimeler:** Otistik spektrum bozukluk, valproat, kompulsif davranış

**ABSTRACT**

**Compulsive behaviors are commonly encountered in children and adolescents with Autistic Spectrum Disorders (ASD). Psychotopic drugs are shown to be effective in the treatment of compulsive behaviors, stereotypical movements and aggressive symptoms. Valproate is usually used for the comorbid epilepsy in ASD. The role and efficacy of valproate in the psychiatric treatment of ASD, however, have been shown in a limited number of studies. In this case report, the abrupt discontinuation of valproate by family, which has been used for the treatment of epilepsy, in an 16-year-old girl with autistic disorder will be presented. In this case, rebound compulsive behaviors emerged with the discontinuation of valproate and symptoms disappeared with the restarting of the drug. In the management of ASD cases, especially for the drug treatment, family education and close follow up are of vital importance.**

**Key words:** Autistic Spectrum Disorder, valproate, compulsive behaviors

**Alındığı tarih:** 30.07.2012
**Kabul tarihi:** 04.10.2012

**Yazışma adresi:** Yrd. Doç. Dr. Özalp Ekinci, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatri Anabilim Dalı, Mersin
**e-mail:** ozalpekinci@yahoo.com

## GİRİŞ

Otistik spektrum bozukluklar (OSB) toplumsal etkileşimde ve iletişimde nitel bozukluklar ve basmakalıp, yineleyici, sınırlı ilgi ve etkinlik örüntüleri ile karakterize gelişimsel bir bozukluk grubudur [(1)]. OSB tanılı çocuk ve ergenlerde kompulsif davranışlara sık olarak rastlanmaktadır. OSB'nin tedavisinin temel taşı erken başlayan yoğun özel eğitim olarak görülmektedir [(2)]. Psikotrop ilaçlar OSB'ye eşlik eden kompulsif davranışlar, stereotipik hareketler, törensel davranışlar, agresyon ve hiperaktivite gibi belirtilere yararlı olabilmektedir [(3)].

Antiepileptik ilaçlar genellikle OSB olgularına eşlik eden epileptik nöbetlerin tedavisi için kullanılmaktadır [(4)]. OSB'da epilepsi dışında davranış bozuk-

luklarında valproat tedavisinin etkinliği ile ilgili az sayıda klinik araştırma bulunmaktadır. OSB olgularında ilaç tedavisinde aile ile iletişim ve ilaç konusunda bilgilendirme büyük önem taşımaktadır. Bu olgu sunumunda valproatın ani olarak aile tarafından kesilmesine bağlı rebound kompulsif davranışlar gelişen ergen bir otistik olgudan söz edilecektir. Sunulan olgu OSB tanılı hastalarda ilaç tedavisinde aile-doktor iletişiminin önemini vurgulamaktadır. Bu olgu sunumu daha önce valproatın ani kesilmesine bağlı kompulsif yakınmalara değinen bir bildiri bulunmaması nedeniyle literatüre bir katkı olarak değerlendirilebilir.

## OLGU

On altı yaşında kız hasta kliniğimize kendine zarar verici davranışlar, yineleyici beden hareketleri ve aile üyelerine uygunsuz dokunma davranışları yakınmaları ile başvurdu. Hastanın ilk olarak 3 yaşında iken konuşmama, göz teması kurmama ve yineleyici baş sallama yakınmaları ile kliniğimize başvurduğu ve otistik bozukluk tanısı ile takipte olduğu öğrenildi. Ailesinden ve hastane kayıtlarından alınan bilgilerle hastanın 3 yaşından beri özel eğitim aldığı, 5 yaşında ilk sözcüklerini söylediği, ancak kısa cümleler dışında anlaşılır ve akıcı konuşmasının olmadığı belirlendi. Hastanın akranları ile sosyal paylaşım içine genellikle girmediği, ancak kendisinden küçük çocukların yanında bulunmaktan zevk aldığı öğrenildi. Hastanın kimi zaman ailesi istediği bir şeyi yapmadığında kimi zaman ise nedensiz olarak yüksek sesle bağırdığını ve ailesine fiziki şiddet uyguladığı öğrenildi. Hastanın bu öfke dönemlerinde sık sık parmağını ısırdığı ve kendi başına vurduğu belirlendi. Ailesi hastanın her dönem değişen takıntılı davranışları olduğunu ve son 1 yıldır nerdeyse her gün çizgi roman almak istediğini ve aldığı çizgi romanları evin bir köşesinde biriktirdiğini belirtti. 1. 54 mt (10-25 persentil) ve 52 kg (25-50 persentil) olan hastanın yaklaşık 4 yıldır kompleks parsiyel epilepsi tanısı ile tedavi altında olduğu, bunun dışında herhangi bir kronik hastalık tanısı olmadığı öğrenildi. Görüşme sırasında hastanın göz teması kurmadığı, yer yer aile üyelerine fiziki saldırıda bulunduğu gözlendi. Hastanın psikiyatrik tedavisinin son 3 aydır risperidon 1,5 mg/gün ve fluoksetin 10 mg/gün olarak devam ettiği belirlendi. Hastanın ayrıca çocuk nöroloji kliniği tarafından verilmiş olan sodyum valproat 500 mg/gün tedavisine de 4 yıldır devam ettiği belirtildi. Hastanın tanı döneminde EEG'sinde sol temporal ve frontal bölgelerde lokalize fokal ve multifokal epileptiform anomaliler gözlendiği belirlendi. Hastanın 2 yıldır nöbet geçirmemesi ve EEG bulgularının düzelmesi nedeniyle çocuk nörolojisi bölümü tarafından valproat tedavisinin kademeli olarak kesildiği öğrenildi. Hastanın valproat kan düzeyi 69.4 μg/ml olarak ölçüldü. Yapılan değerlendirme sonucunda olgunun risperidon dozu 1 ay içinde kademeli olarak 2,5 mg/gün'e ve fluoksetin dozu da 20 mg/güne çıkıldı. Yapılan kontrol görüşmesinde olgunun kendine ve çevreye zarar verici davranışlarında belirgin bir düzelme olduğu öğrenildi.

Son görüşmeden 1 ay sonra hasta kliniğimize acil servis aracılığıyla yine başvurdu. Hastanın yapılan değerlendirmesinde son 15 gündür öncesine göre çok artmış bir şekilde tuvalete gittiği, tuvaletin suyunu içmeye çalıştığı ve engel olunduğunda fiziki saldırganlık gösterdiği görüldü. Alınan bilgiler ışığında, hastanın 3 hafta önce üst solunum yolu infeksiyonu geçirdiği, bu dönemde sık sık halsizlik yaşadığı ve ailenin halsizlik durumunu ilaçlara bağlayarak valproat tedavisini, zaten kesilecek düşüncesiyle, bir anda kestiği öğrenildi. Hasta çocuk nöroloji kliniğine konsülte edildi ve EEG değerlendirmesinde herhangi bir bozukluk saptanmadı. Yapılan inceleme ve değerlendirmeler sonucunda hastanın valproat tedavisi 2x250 mg/gün dozu ile yine başlandı ve risperidon dozu 3 mg'a çıkıldı. Bir hafta sonra yapılan kontrol görüşmesinde hastadaki sık sık tuvalete gitme ve tuvaletin suyunu içme davranışlarının geçtiği ve fiziki saldırganlık belirtilerinin de büyük oranda düzeldiği belirlendi. Son kontrolde hastanın valproat kan düzeyinin 62.6 μg/ml olduğu belirlendi.

## TARTIŞMA

Bu olgu sunumunda aile tarafından valproat tedavisi ani olarak sonlandırılan otistik bozukluk tanılı bir ergende gelişen psikiyatrik tablo anlatılmıştır. Otistik bozuklukta epilepsi eş tanısının sık görüldüğü ve özellikle ergenlik çağında epilepsi riskinde artış olduğu önceki araştırmalarda bildirilmiştir [5]. Sunulan olguda epilepsi tedavisi için uzun dönem valproat kullanıldığı ve valproatın ani kesimiyle bizar nitelikte kompulsif davranışlar ortaya çıktığı görülmektedir. Bildiğimiz kadarıyla, otistik bozukluk tanılı bir ergende valproatın kesimiyle rebound olarak kompulsif davranışlar ortaya çıkması daha önceki bir bildiriye konu olmamıştır.

Valproatın psikiyatrik ve nörolojik bozukluklarda tedavi edici etkilerinin, santral sinir sisteminde inhibitör bir nörotransmitter olan gama amino butirik asit (GABA) sistemi üzerine etkileri aracılığı ile olduğu kabul edilmektedir [6,7]. Valproat GABA'nın sentezinde ve yıkımında görev alan bazı enzimleri etkileyerek beyinde aralarında substantia nigra ve hipocampusun da bulunduğu, çok sayıda alanda GABA düzeyini arttırmaktadır [6-8]. Valproatın bu temel etki mekanizması yanında serotonin ve dopamin gibi diğer nörotransmiter sistemlerine de etki yaptığı düşünülmektedir [8,9]. Bazı hayvan çalışmalarında valproatın hipokampus ve striatum gibi alanlarda serotonin düzeyini artırdığı gösterilmiştir [9]. Ancak, valproatın serotonerjik sistem üzerine yaptığı etkilerin tedavi etkinliği ile ilişkisi tam olarak bilinmemektedir [6].

OSB'de valproatın davranış sorunlarına yönelik sık kullanımına rağmen, bu konuyla ilgili olarak biri plasebo kontrollü biri de açık uçlu çalışma olmak üzere toplam iki araştırma mevcuttur. Hollander ve ark. [10] placebo kontrollü araştırmalarında 13 OSB tanılı hastada yineleyici ve kompulsif davranışların tedavisinde valproatın etkinliğini incelemişlerdir. Sekiz haftalık araştırma sonucunda valproatın çocuklar için Yale-Brown obsesyon kompulsiyon ölçeği (C-YBOCS) değerlendirmesine göre yineleyici ve kompulsif davranışların tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir. Aynı grubun daha önceki açık uçlu çalışmalarında ise, 14 OSB hastasında valproatın OSB'deki kompulsif davranışlar, duygulanımda instabilite, dürtüsellik ve agresif davranışlara olumlu etkisi olduğu ve öncesinde EEG anomalisi ya da epilepsi öyküsü olan olgularda etkinliğin daha fazla olduğu bildirilmiştir [11].

Valproatın obsesif kompulsif bozuklukta (OKB) kullanımına ilişkin sınırlı sayıda bildiri mevcuttur. İki olgu sunumu seçici serotonin geri alım inhibitörlerine (SSGİ) dirençli olgularda valproatın etkili olduğunu göstermiştir [12,13]. OKB'nin etiyopatogenezinde serotonin ve dopaminin temel sorumlu nörotransmiterler olduğu bilinmektedir [14]. Yakın zamanda yapılan bazı çalışmalar ise GABA, glisin ve N-metil-D-aspartat (NMDA) gibi inhibitör ve eksitatör sistemlerin de OKB'nin etiyopatogenezinde rol oynadığına işaret etmektedir [15,16].

Rebound fenomeni herhangi bir ilacın ani olarak kesilmesi ile tedavi öncesinden daha yüksek şiddetle belirtilerin ortaya çıkması olarak tanımlanmaktadır [17]. Sunulan olguda hastadaki kompulsif ve yineleyici davranışların valproatın ani olarak kesilmesi ile farklı bir görüntüye büründüğü ve belirgin olarak şiddetlendiği gözlenmiştir. Ayrıca valproatın yine başlanması ile yakınmaların büyük oranda düzeldiği kaydedilmiştir. Uzun süre valproat tedavisi ile oluşan GABA'erjik ve/veya serotonerjik aktivasyonun aniden ortadan kalkması sonucunda, rebound bir fenomen olarak, hastanın kompulsif davranışlarında alevlenme ortaya çıktığı düşünülebilir. Sunulan olguda valproatın yine başlanması ile birlikte dozu artırılan risperidonun da belirtilerdeki düzelmeye yarar sağladığı düşünülebilir. OSB'da Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı olan tek ilaç olan risperidonun OSB'ye eşlik eden kompulsif davranışlar ve agresif belirtilerin tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir [3,4].

## SONUÇ

OSB tanılı çocuk ve ergenlerde farklı endikasyonlara yönelik olarak çok sayıda psikotrop ilaç kullanıl-

maktadır. Bu ilaçlar arasında valproat epilepsi tedavisindeki etkinliğinin yanı sıra bazı olgularda psikiyatrik belirtilere de yarar sağlayabilmektedır. OSB tanılı olgularda ilaç kullanımı sırasında ailenin bilgilendirilmesi ve aile eğitimi büyük önem taşımaktadır. OSB'de valproat kullanımında ilacın olası psikiyatrik etkileri ve ilacın ani olarak kesilmemesinin gerektiği konusunda bilgili olunması ortaya çıkabilecek ilaç reaksiyonlarını önlemede yarar sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR


1. Levy SE, Mandell DS, Schultz RT. Autism. *Lancet* 2009;374:1627-38. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61376-3
2. Kogan MD, Blumberg SJ, Schieve LA, et al. Prevalence of parent-reported diagnosis of autism spectrum disorder among children in the US, 2007. *Pediatrics* 2009;124:1395-403. http://dx.doi.org/10.1542/peds.2009-1522 PMid:19805460
3. Findling RL. Pharmacologic treatment of behavioral symptoms in autism and pervasive developmental disorders. *J Clin Psychiatry* 2005;66(Suppl 10):26-31. PMid:16401147
4. Leskovec TJ, Rowles BM, Findling RL. Pharmacological treatment options for autism spectrum disorders in children and adolescents. *Harv Rev Psychiatry* 2008;16:97-112. http://dx.doi.org/10.1080/10673220802075852 PMid:18415882
5. Trevathan E. Seizures and epilepsy among children with language regression and autistic spectrum disorders. *J Child Neurol* 2004;19(Suppl 1):49-57.
6. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* 2002;16:695-714. http://dx.doi.org/10.2165/00023210-200216100-00004 PMid:12269862
7. Okay İT, Kısa C, Dilbaz N. Psikiyatrik Bozukluklarda Valproat Kullanımı. *Klinik Psikiyatri* 2002;5:33-41.
8. Löscher W. Valproate: a reappraisal of its pharmacodynamic properties and mechanisms of action. *Prog Neurobiol* 1999;58:31-59. http://dx.doi.org/10.1016/S0301-0082(98)00075-6
9. Biggs CS, Pearce BR, Fowler LJ, et al. Regional effects of sodium valproate on extracellular concentrations of 5-hydroxytryptamine, dopamine, and their metabolites in the rat brain: an in vivo microdialysis study. *J Neurochem* 1992;59:1702-8. http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.1992.tb11001.x PMid:1402915
10. Hollander E, Soorya L, Wasserman S, Esposito K, Chaplin W, Anagnostou E. Divalproex sodium vs. placebo in the treatment of repetitive behaviours in autism spectrum disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;9:209-13. http://dx.doi.org/10.1017/S1461145705005791 PMid:16316486
11. Hollander E, Dolgoff-Kaspar R, Cartwright C, Rawitt R, Novotny S. An open trial of divalproex sodium in autism spectrum disorders. *J Clin Psychiatry* 2001;62:530-4. http://dx.doi.org/10.4088/JCP.v62n07a05 PMid:11488363
12. Cora-Locatelli G, Greeberg BD, Martin JD, et al. Valproate monotherapy in an SRI-intolerant OCD patient. *J Clin Psychiatry* 1998;59:82. http://dx.doi.org/10.4088/JCP.v59n0207b PMid:9501891
13. Deltito JA. Valproate pretreatment for the difficult-to-treat patient with OCD. *J Clin Psychiatry* 1994;55:500. PMid:7989288
14. Lewin AB, Storch EA, Geffken GR, Goodman WK, Murphy TK. A neuropsychiatric review of pediatric obsessive-compulsive disorder: etiology and efficacious treatments. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2006;2:21-31. PMid:19412443 PMCid:2671737
15. Zai G, Arnold P, Burroughs E, Barr CL, Richter MA, Kennedy JL. Evidence for the gamma-amino-butyric acid type B receptor 1 (GABBR1) gene as a susceptibility factor in obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;134B(1):25-9. http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.b.30152 PMid:15685626
16. Richter MA, de Jesus DR, Hoppenbrouwers S, Daigle M, Deluce J, Ravindran LN, et al. Evidence for cortical inhibitory and excitatory dysfunction in obsessive compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:1144-51. http://dx.doi.org/10.1038/npp.2011.300 PMid:22169948
17. Cox DJ, Moore M, Burket R, Merkel RL, Mikami AY, Kovatchev B. Rebound effects with long-acting amphetamine or methylphenidate stimulant medication preparations among adolescent male drivers with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008;18:1-10. http://dx.doi.org/10.1089/cap.2006.0141 PMid:18294083

*İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2013; 3(1):75-76*
doi:10.5222/buchd.2013.075



# Aortic atresia: A case report

# Aortik atrezi: Olgu sunumu

**Önder DOKSÖZ, Vedide TAVLI, Timur MEŞE, Murat Muhtar YILMAZER, Barış GÜVEN, Taliha ÖNER, Yılmaz YOZGAT, Savaş DEMİRPENÇE, Rahmi ÖZDEMİR**

*Dr. Behcet Uz Çocuk Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Bölümü, İzmir*

A 1 day-old male newborn with the diagnosis of pulmonary atresia revealed with fetal echocardiography was admitted because of tachypnea. He was acyanotic, and he had intercostal retractions. Physical examination revealed a systolic murmur (grade 2/6) best heard at the 4th left intercostal space. Peripheral pulses were palpable and oxygen saturation was 92%. No significant changes were detected on standard 12-lead-electrocardiogram. Postnatal transthoracic echocardiography revealed absence of left ventricular outflow with large perimembranous ventricular septal defect and normal size of right and left ventricles. There was retrograde filling of the ascending aorta via patent ductus arteriosus. Prostaglandin E1 infusion was initiated to maintain patent ductus arteriosus. Cardiac catheterization was performed to demonstrate aortic morphology. Aortography depicted a hypoplastic ascending aorta without any communication between aorta, and left ventricle. Coronary arteries had normal branching and originated from the atretic end of the ascending aorta. Hypoplastic ascending aorta seemed to be a main coronary artery trunk (Video-1, Figure 1). The patient was considered as unavailable for corrective surgery and died 3 days after his birth while under prostaglandin E1 infusion and appropriate supportive treatment.

Most cases with aortic atresia with left ventricular hypoplasia are grouped in the category of hypoplastic left heart syndrome [1,2]. Few cases with a normal left ventricular configuration have been published [3]. Aortic atresia or severe aortic stenosis and left ventricular outflow tract obstruction with two functionally adequate ventricles are sometimes treated by Norwood palliation followed by late biventricular repair [4]. Actually this anomaly is not compatible with life and most of the fetuses are expected to die in utero or during the neonatal period [3,4].

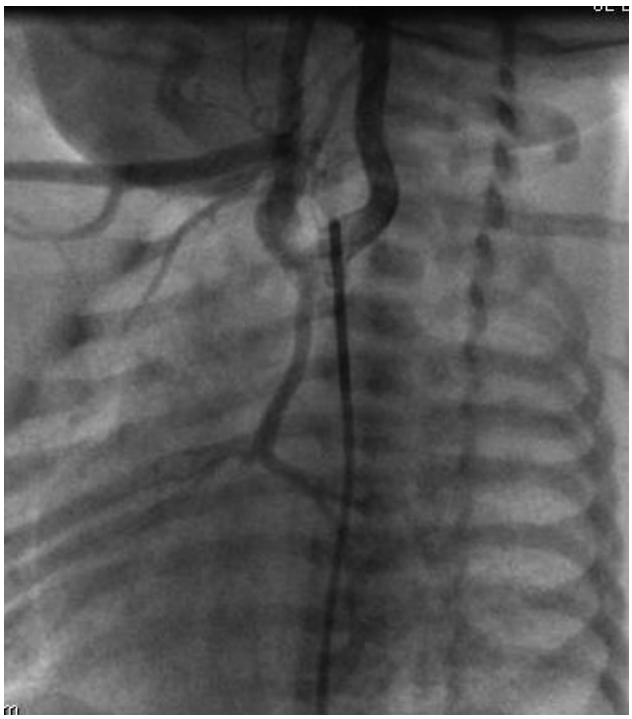


**Figure 1. A hypoplastic ascending aorta appears to be a main coronary artery and coronary arteries with normal branching on aortagraphy.**

**Alındığı tarih:** 12.11.2012
**Kabul tarihi:** 13.12.2012

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Önder Doksöz, Dr. Behcet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, 1374 Sok. No:11, Alsancak-İzmir
**e-mail:** doksozonder@yahoo.com

## REFERENCES


1. Ezgü FS, Atalay Y, Hasanoğlu A, Koç E, Türkyılmaz C, Dursun A, Poyraz A. Tedaviye dirençli asidozla giden yenidoğan aort atrezisi. *T Klin Pediatri* 1998,7:35-37.
2. Norwood WI, Lang P, Hansen D. Physiologic repair of aortic atresia-hypoplastic left hearth syndrome. *N Eng J Med* 1989;308:23.
   http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198301063080106
   PMid:6847920
3. Maxwell P, Somerwille J. Aortic atresia: survival to adulthood without surgery. *Br Heart J* 1990;64(5):336-337.
   http://dx.doi.org/10.1136/hrt.64.5.336
   PMid:2245116 PMCid:1216816
4. Nathan M, Rimmer D, del Nido PJ, Mayer JE, Bacha EA, Shin A, Regan W, Gonzalez R, Pigula F. Aortic atresia or severe left ventricular outflow tract obstruction with ventricular septal defect: results of primary biventricular repair in neonates. *Ann Thorac Surg* 2006;82(6):2227-32.
   http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.05.124
   PMid:17126139