ISSN 2146-2372
e-ISSN 1309-9566

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

Ağustos / August 2013 Cilt / Volume 3 Sayı / Number 2

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
Prof. Dr. İrfan KARACA
Uz. Dr. Aytaç KARKINER
Uz. Dr. Ertan KAYSERİLİ
Doç. 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 **Faks:** (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
Doç. Dr. Murat Anıl
Doç. Dr. Suna Asilsoy
Uz. Dr. Nuri Bayram
Prof. Dr. İlknur Bostancı
Doç. Dr. Demet Can
Uz. Dr. Şebnem Çalkavur
Doç. Dr. İlker Devrim
Prof. Dr. Hülya Ellidokuz
Prof. Dr. Erhan Eser
Prof. Dr. Sema Kurul
Prof. Dr. Nazmi Narin
Prof. Dr. Nur Olgun
Uz. Dr. Yeşim Oymak
Prof. Dr. Hale Ören
Prof. Dr. Nuray Özgülnar
Uz. Dr. Aysel Öztürk
Prof. Dr. Nejat Sarıosmanoğlu
Doç. Dr. Gül Serdaroğlu
Prof. Dr. Süheyla Sürücüoğlu
Prof. Dr. Vedide Tavlı
Prof. Dr. Hasan Tekgül
Uz. Dr. Ayşen Türedi
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
Doç. 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
Prof. 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 tedavisi

Treatment of atopic dermatitis in children

P. UYSAL, N. UZUNER **77-86**

Klinik Araştırmalar / Clinical Investigations

Epilepsi tanısıyla izlenen hastalar ve annelerinde uyku kalitesinin değerlendirilmesi

Evaluation of the quality of sleep in patients diagnosed with epilepsy and their mothers

E. BAYRAM, Y. TOPCU, P. KARAOĞLU, U. YİŞ, S. HIZ KURUL **87-92**

Keçi sütü inek sütüne alternatif olabilir mi?

Can goat's milk be an alternative to cow's milk?

C.Ş. ÜNSAL, İ. GÜNAY, H.T. NACAROĞLU, D. CAN **93-96**

İzmir ili Kemalpaşa ilçesi ilköğretim öğrencilerinde ağız-diş sağlığı durumu ve ilişkili sosyoekonomik etmenler

Oral health status and associated socioeconomic factors among primary school students in Kemalpaşa district of Izmir

H. HASSOY, I. ERGİN, R. MESERİ, G. MERMER, E.H. ERDEN **97-104**

Deneysel Çalışma / Experimental Study

Sisplatin uygulanan sıçanlarda nefrotoksisite ve kardiyotoksisitenin belirlenmesinde biyokimyasal belirteçler

Biochemical biomarkers for detection of nephrotoxicity and cardiotoxicity in cisplatin administered rats

A. ÇOLAK, B. TOPRAK, H, YALÇIN, Z. ALTUN, G. DİNİZ, S. AKTAŞ **105-109**

Klinik Araştırmalar / Clinical Investigations

Kronik Hepatit B hastalarında prekor/kor mutantlarının sıklığı

Frequency of precore/core mutants in chronic Hepatitis B cases

S. AKÇALI, T. ŞANLIDAĞ, C. BİÇMEN, B. ÖZBAKKALOĞLU, E. AKDUMAN ALAŞEHİR **110-116**

Yenidoğanlarda görülen transfüzyon reaksiyonları

Transfusion reactions in neonates

A. TÜREDİ YILDIRIM, Y. OYMAK, Y. YAMAN, F. ATLIHAN, F. GENEL, Y. AYHAN, G. ÖZEK, Ö.U. CARTI, B. TATLI GÜNEŞ, H. SARIHAN **117-120**

İÇİNDEKİLER (devam)

Doğu Anadolu bölgesinde bir kent merkezinde iki aile sağlığı merkezine başvuran annelerin çocukları ateşlendiğinde yaptığı uygulamalar
The applications made by mothers applying to two family health centres in Eastern Anatolia region when their children had fever
H. ÖZKAN, S. ÖZTÜRK **121-126**

Olgu Sunumları / Case Reports

Fetal supraventriküler taşikardi: Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi
Fetal supraventricular tachycardia: Case report and review of the literature
Y. YOZGAT, R. ÖZDEMİR, S. KURTULMUŞ, Ö. DOKSÖZ, B. GÜVEN, C. KARADENİZ, T. MEŞE **127-132**

Early-onset acute partial transverse myelitis: Case report
Erken başlangıçlı akut parsiyel transvers miyelit: Olgu sunumu
M. HIZARCIOĞLU, P. GÜLEZ, A. ÜNALP, T. GÜLHAN, N. URAN **133-137**

Kardiyak rabdomyom ve sakral hamartomla kliniğe yansıyan tuberosklerozlu bir yenidoğan olgusu
A newborn case of tuberous sclerosis presenting with clinical manifestations of cardiac rhabdomyoma and sacral hamartoma
F. KAYA KILIÇ, Ö. OLUKMAN, Ş. ÇALKAVUR, T. MEŞE, M. SERBES, V. TAVLI, A. KARKINER, R. ORTAÇ, S. ARSLANOĞLU **138-142**

Yenidoğan döneminde dakriyosistosel zemininde gelişen intraorbital apse olgusu
A case of neonatal intraorbital abscess developing on the background of dacryocystocele
S. ALKAN, N. ÖZDEMİR, S. SÜTÇÜOĞLU, G. AKDOĞAN, Ş. AŞIK NACAROĞLU, E. ARUN ÖZER **143-146**

Down sendromlu yenidoğanın geçici myeloproliferatif hastalığını ne zaman tedavi edelim? Olgu sunumu
When should transient myeloproliferative disorder of the newborn with Down syndrome be treated? Case report
Ö. GÜL, Y. GÖKSÜGÜR, M. DAVUTOĞLU, M. GARİPARDIÇ **147-150**

Editöre Mektup / Letter to the Editor

An Air-Rifle pellet stuck into pericardium
Perikarda saplanmış havalı tüfek mermisi
U. KARAARSLAN, N. SARIOSMANOĞLU, R. İŞGÜDER, H. AĞIN, N. ÜNAL **151-152**

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2013; 3(2):77-86
doi:10.5222/buchd.2013.077

Derleme

Çocuklarda atopik dermatit tedavisi

Treatment of atopic dermatitis 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 çeşitli çevresel tetikleyicilerin ortaya çıkardığı aşırı cilt duyarlılığı ile ilişkili kronik enflamatuvar bir deri hastalığıdır. Tedavinin amacı kronik enflamasyonun baskılanması ve akut alevlenmelerin kontrol altına alınmasıdır. Hastaların eğitimi hastalıklarının algılanması ve kaşıntının kontrol edilme davranışındaki değişimin arttırılması için önem taşımakta ve böylece daha iyi bir cilt bakımı ve yaşam kalitesinde artmaya neden olmaktadır. Uygun tedavi mikrobiyal kolonileşme, yayılan cilt infeksiyonları ve ileri sistemik komplikasyonların önlenmesi için gereklidir. Atopik dermatitin temel tedavisi düzenli nemlendirici kullanımı ile uygun cilt bakımının sağlanması ve belirli tetikleyici etkenlerden uzak durulmasını içerir. Topikal kortikosteroidler ve kalsinörin inhibitörleri ağır atopik dermatit tedavisinin köşe taşını oluşturur. Topikal kortikosteroidler ile artan yan etki riski proaktif tedavi uygulaması ve kâr/zarar oranının dengelenmesi ile azaltılabilir. Topikal kalsinörin inhibitörleri hassas cilt bölgelerine güvenle uygulanabilen steroid içermeyen topikal anti-enflamatuvar ilaçlardır. İleri tedavi seçenekleri, hastalığın ağırlığına bağlı olarak, basamak tedavisi şeklinde çoklu tedavilerin eklenmesini içerir. Ağır atopik dermatitli olgularda, sistemik tedavi seçenekleri oral steroidleri, bağışıklık sistemini baskılayan ilaçları, ıslak pansumanı ve immunoglobulin G tedavisini içerir. Sistemik antibiyotik tedavisi yaygın ikincil bakteriyel cilt infeksiyonlarında kullanılmalıdır. Atopik dermatit tedavisi hastalığın ağırlığına ve hastanın klinik durumuna göre bireyselleştirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Çocuk, atopik dermatit, tedavi, topikal tedavi

ABSTRACT

Atopic dermatitis is a common chronic inflammatory skin disease associated with cutaneous hyperreactivity to various environmental triggers. The aim of the treatment should be focused on suppression of chronic inflammation and control of acute exacerbations. Education of the patient is necessary to increase the disease perception and improve modification of the scratch control behaviour that will lead to a better skin care and improvement in the quality of life. Appropriate treatment is also necessary for the prevention of microbial colonization, invasive skin infections and further systemic complications. Basic therapy of atopic dermatitis should comprise optimal skin care with regular use of emollients, and avoidance from specific triggering factors. Topical treatment options like topical corticosteroids and calcineurin inhibitors are the milestones of the severe atopic dermatitis. The risk of adverse effects induced by topical corticosteroids could be reduced by proactive treatment modality and balancing risk/benefit ratio. Topical calcineurin inhibitors allow a steroid-free anti-inflammatory topical treatment with a safe application on sensitive skin areas. Further treatment options, on the basis of the disease severity, includes addition of multiple therapeutic agents in a stepwise approach. In severe cases of atopic dermatitis, systemic treatment options including oral steroids, immunosuppressant drugs, wet wrap and immunoglobulin G can be considered. Systemic antibiotic treatment is indicated for widespread secondary bacterial skin infections. The management of atopic dermatitis should be individualized according to the severity of the disease and patients' clinical conditions.

Key words: Child, atopic dermatitis, management, topical treatment

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 dermatitin (AD) çocukluk yaş döneminde görülme sıklığı diğer alerjik hastalıklar ile orantılı olarak artmaktadır. Hastalığın yaygınlaşması ile tedavisi zor olgular da karşımıza çıkmaktadır. Bu derleme ile AD'li hastaların tedavisine yaklaşımdaki en güncel tedavi önerileri özetlenmeye çalışılmıştır.

Sanıldığının aksine, AD'li olguların yaklaşık %90'ında uygun tedavi seçimi ve tedaviye uyum ile AD belirtilerinde düzelme, hastalığın tekrarlama oranlarında ve komplikasyonlarda azalma sağlanabilir. Tedavi yanıtsızlığı çoğunlukla kılavuzlarda önerilen tedavilere uyum sorunundan kaynaklanmaktadır. Gözlem altında yoğun tedavi ve eğitim programlarının yaygınlaştırılması ile hasta ve hasta yakınlarının tedaviye uyumu arttırılabilir. Fakat yine de tüm çabalara rağmen %5 kadar ağır AD'li hastada (genetik faktörlerin de etkisi ile) tedavi yanıtsızlığının görüldüğü tahmin edilmektedir [1,2]. Atopik dermatit tedavisinin temelini alerjen ve kimyasallardan korunma önlemleri, nemlendiriciler ve topikal tedaviler oluşturur.

a. Korunma

Atopik hastalıklar açısından yüksek riskli çocuklarda hastalık görülmeden aero-alerjen, hayvan epiteli ve gıda alerjenlerinden kaçınmak hastalığın gelişmesinden korumamaktadır (birincil korunma). Ancak, korunma önlemlerinin alınması durumunda gıda alerjenleri ile duyarlılığı gösterilmiş çocuklarda AD'nin gelişiminde ve ağırlığında belirgin bir azalma olduğu bilinmektedir (ikincil korunma). Benzer şekilde, AD tanısı alan çocuklarda gıda ve özellikle ev tozu akarı gibi aero-alerjenler ile temasın azaltılması, AD'ye bağlı cilt lezyonlarının azalmasını ve tedaviye yanıtı arttırabilir (üçüncül korunma). Ancak, AD'nin korunma önlemleri ve tedavi seçenekleri ile kesin olarak tedavi edilebilmesi günümüz koşullarında olası değildir.

b. Cildin temizliği, bakımı ve banyo

Cildin temizliği ve bakımı tedavinin temelini oluşturur. Özellikle enfekte olan cilt bakteriyel artıklardan ve kabuklardan nazikçe arındırılmalıdır. Cilt tahriş edici madde ve alerjen içermeyen vücut şampuanları veya antiseptikler kullanılarak yumuşak bir bez yardımı ile temizlenmelidir. Banyo suyuna çamaşır suyu (sodyum hipoklorit, NaClOH) eklenmesi ciltteki bakteriyel kolonileşmeyi ve dirençli kaşıntıyı azaltabileceği için her yıkanma esnasında önerilmektedir. Atopik dermatitli çocuklar, sağlıklı çocuklardan farklı olarak cilt koruyucu yağ tabakasını kaybetmeye eğilimlidir. Bu nedenle, AD'li çocuklar haftada en fazla iki veya üç kez yıkanmalıdır. Banyoda geçen süre ortalama beş dakika kadar olmalı, yıkanma işleminin son iki dakikasında epidermisten su kaybını önlemek için banyo yağları kullanılmalıdır. Banyo yağları küvetin içine konulan suya eklenerek uygulanır. Çocuk yavaşça sudan çıkarılırken vücuduna yağın yayılması amaçlanır. Sonrasında, çocuk yumuşak bir havlu ile nazikçe tamponlanarak kurulanır [3].

c. Cildin nemlendirilmesi

Atopik dermatitin idame tedavisindeki en önemli yaklaşımlardan biri vücudun nemlendirilmesidir. Yaygın cilt kuruluğu AD'in önemli ölçütlerinden biridir. Cilt kuruluğu kaşıntıya, kaşıntı da epidermiste mikrofissür gelişimine ve sonrasında ciltte bakterilerin kolonileşmesine neden olur. Tüm bu nedenlerle, cildin nemlendirilmesi şarttır. Nemlendiriciler, atopik bireylerde cildin bariyer işlevini iyileştirir ve tahriş edici ilaçlara hassasiyetini azaltır [4]. Hidrofobik nemlendiriciler (örn. %5 üre) en az günde iki kez, ideali banyodan hemen sonra vücut hafifçe kurulandıktan sonra uygulanmalıdır. Çünkü, banyo sonrasında uygulandıklarında nemlendiricilerin deriden emilimi daha iyidir. Bariyer görevi gören banyo yağları, emülsiyonlar ve misel solüsyonları da deriden su kaybını azaltarak nemlendirmede yarar sağlayabilirler.

Nemlendirici krem ve merhemler özellikle kış aylarında bol miktarda kullanılmalıdır. Çocuklar haftada en az 200-250 g, erişkinler 500 g nemlendirici kullanmalıdır. İyi kalite nemlendiriciler, içerisinde temas ile ciltten emilebilen alerjen miktarı düşük olduğundan oldukça pahalıdır. Ülkemizde olduğu gibi birçok ülkede de sağlık sistemlerinin bu tedaviyi karşılamamasından dolayı nemlendiriciler istenilen

sıklıkta ve miktarda kullanılamamaktadır [5].

Nemlendirici kullanılmasında dikkat edilmesi gereken noktalar vardır. Örneğin, propilen glikolun iki yaşından küçük çocuklarda tahriş edici etkilerinden dolayı kullanılması uygun değildir. Diğer taraftan, bir kısım nemlendiriciler "yerfıstığı" veya "yulaf" içerdiği için gıda alerjen duyarlılığını arttırabilirler. Yine, özellikle atopi eğilimi olan iki yaşından küçük çocuklarda temas alerjisinin sık görülmesi nedeniyle protein yapısındaki alerjen ve hapten içeren ürünlerin kullanımına dikkat edilmelidir [6].

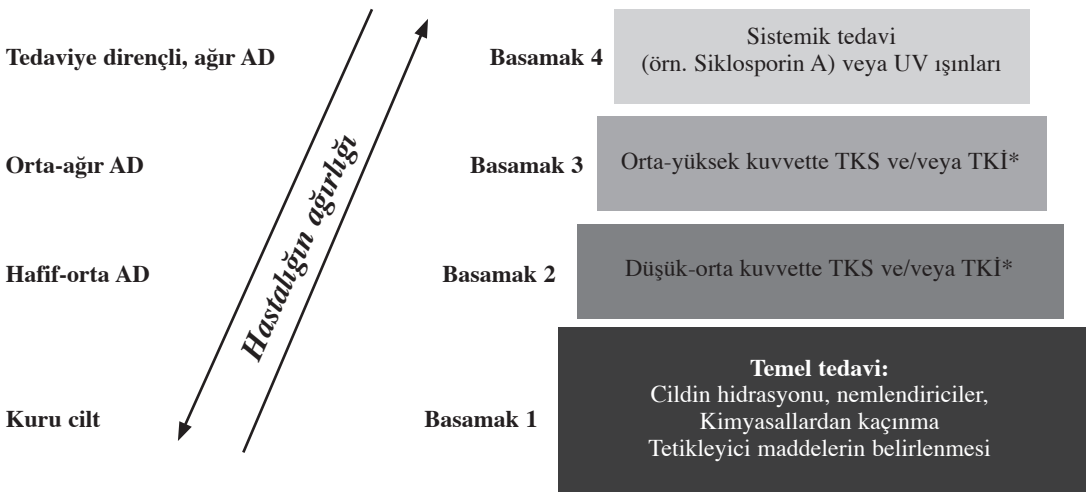
Atopik dermatitli hastalar, cilde akut alevlenme dönemlerinde topikal nemlendirici sürülmesini kaldıramayabilir. Bu hastalarda önce topikal anti-enflamatuar tedavi ile lezyonların baskılanması ve sonrasında nemlendiricilere başlanması önerilmelidir. Ayrıca, AD'li hastalarda anti-enflamatuar tedavi kullanılmadan tek başına nemlendirici kullanılması, mevcut bakteriyel ve viral enfeksiyonların yayılmasına neden olabileceği için bu konuda dikkatli olunmalıdır [7]. Sonuçta, nemlendiriciler düzenli aralıklarla bol miktarda kullanıldığında cilt bariyerini iyileştirir ve cildin tahriş edici etkenlere duyarlılığını azaltır. Kısa süreli etkinliğe bakıldığında nemlendiriciler, çocuklarda hafif-orta dermatitte 3-6 hafta süre ile topikal steroid ihtiyacını azaltır [8], uzun dönemde nemlendiricilere haftada 2 kez devam edildiğinde ise AD'nin alevlenme sıklığı belirgin olarak azalır [9].

d. Topikal anti-enflamatuvar tedaviler

Topikal anti-enflamatuar tedaviler başlıca topikal kortikosteroidleri (TKS) ve topikal kalsinörin inhibitörlerini (TKİ) içerir. Topikal tedavinin etkili olması için ilaçların gücünün hastalığın ağırlığına uygun olması ve yeterli miktarda, uygun doz aralığında ve doğru teknikle uygulanması gerekir. Uygulama sırasında emilimin artması için cildin nemli olması tercih edilir. Krem formundaki topikal anti-enflamatuvarlar kullanılacaksa 15 dk. önce, merhem formundaki topikal anti-enflamatuvarlar kullanılacaksa da 15 dk. sonra cilde nemlendirici uygulanmalıdır [10,11].

Topikal anti-enflamatuvar tedavinin uygun dozda kullanılması için "parmak ucu ünitesi" kullanılır. Çapı 5 mm kadar olan tüplerde bulunan krem veya merhemler parmak ucundan ilk falanks çizgisine kadar konur ve iki avuç içi kadar cilt alanına yedirilir. Erişkinlerde bu alan tüm vücut alanının yaklaşık %2'sidir [10].

Atopik dermatitin alevlenme döneminde topikal anti-enflamatuvar uygulama süresi günde bir kez ve en az 30 dk. olmalıdır. Eğer AD lezyonlarında sulanma varsa tedavinin ilk birkaç günü birden fazla doz



Şekil 1. Atopik dermatit tedavisinde basamak yaklaşımı. AD: Atopik dermatit; UV: Ultraviyole; TKS: Topikal kortikosteroidler; TKİ: Topikal kalsinörin inhibitörleri; *2 yaşından itibaren [11].

uygulaması yapılmalıdır. Gözle görülen lezyonlar kaybolunca kadar tedaviye bu şekilde devam edilir ve idame tedavisi olarak "proaktif tedavi"ye geçilir. Proaktif tedavi daha önce yoğun bir şekilde tedavi edilmiş cilde uzun dönemde topikal anti-enflamatuar tedavi uygulamasını içerir. Bu tedavide, gücü (potensi) düşük topikal anti-enflamatuvar ilaçlar, haftada iki gün ve günde bir kez uygulanır [12]. Atopik dermatit tedavisindeki basamak yaklaşımı Şekil 1'de özetlenmiştir [11].

- Topikal kortikosteroidler

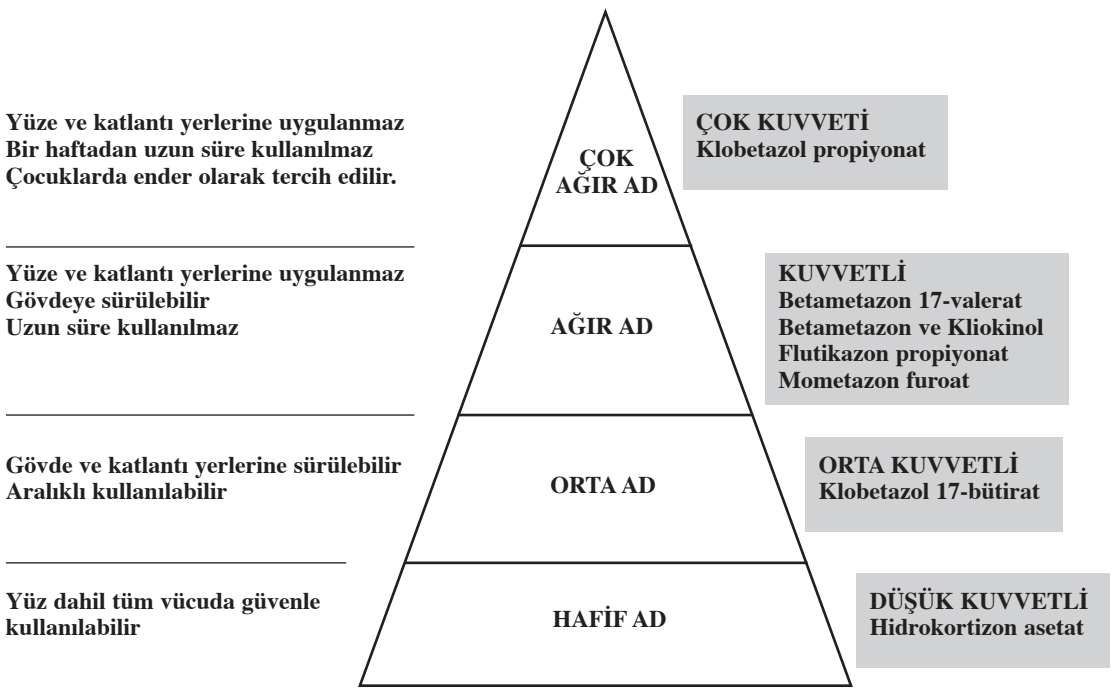
Topikal glukokortikoidler, AD alevlenmelerinde ve idamesinde ilk tercih edilen ilaçlardır. Gücüne göre 4 gruba ayrılır. Grup III (güçlü) ve grup IV (en güçlü) akut alevlenme dönemlerinde ve AD tedavisinde günde bir kez olacak şekilde uygulanmalıdır. Alevlenme dönemlerinde tedaviye erken başlanırsa hastalık daha erken kontrol altına alınır. Alevlenme döneminden sonra "doz azaltılır" ve sonrasında "proaktif tedaviye" geçilir. Grup I (hafif) ve grup II (orta) proaktif dönemde ve hafif AD tedavisinde tercih edilir. Şekil 2'de topikal kortikosteroidlerin güçleri özetlenmiştir.

Topikal anti-enflamatuvar tedaviye yanıtın değerlendirilmesi kaşıntıya göre olmalıdır. Kaşıntı geçmeden klinik düzelmeden söz edilemez ve doz azaltılamaz. Tedavide doz azaltma iki şekilde yapılır ya ilacın sınıfı düşürülür ve tedaviye her gün devam edilir veya ilaç değiştirilmez fakat gün atlanarak uygulanır (aralıklı rejim). Doz azaltmadan sonra proaktif tedaviye geçilir.

Hafif AD'te aylık kullanılması gereken TKS miktarı sütçocukları için 15 g, çocuklarda 30 g ve ergen/erişkinlerde 60-90 g'dır. Topikal kortikosteroid kullanımında sistemik kortikosteroidlerde olduğu gibi sistemik yan etkilere ve cilt atrofisine dikkat edilmelidir [13].

- Topikal kalsinörin inhibitörleri

Topikal kalsinörin inhibitörleri (TKİ) takrolimus merhem (%0.1 ve %0.03) ve pimekrolimus krem (%1)'dir. İlaçlar henüz klinik çalışma olmaması nedeni ile 2 yaşın altındaki çocuklar için ruhsatlı değildir. Takrolimus merhemin etkinliği grup II TKS kadar iken, pimekrolimus kremin etkinliği her ikisinden de düşüktür. Topikal kalsinörin inhibitörleri, akut alevlenme tedavisinden daha çok TKS yan etkilerinin azaltılması



Şekil 2. Topikal kortikosteroidlerin kuvveti ve basamak tedavisindeki yeri.

amacıyla proaktif tedavi için tercih edilirler. Uzun dönemde, AD'nin alevlenme sıklığını azalttıkları ve tedavi maliyetini düşürdükleri gösterilmiştir [11,14].

Topikal kalsinörin inhibitörleri TKS'lerden farklı olarak cilt atrofisi yapmaz. Bu nedenle, periorbital, genital, aksillar ve inguinal bölgeye rahatlıkla uygulanabilir [15]. Uygulama sırasında ilk 5 dk.'da bölgesel yanma ve batma hissi görülebilir ancak genellikle şikayetler bir hafta içerisinde kaybolur [14].

Fakat, son yıllarda TKİ'nin olası yan etkileri ile ilgili birçok soru gündeme gelmiştir. Bunlardan en önemlisi sistemik kalsinörin inhibitörleri gibi kanser gelişimine zemin hazırlama ve fotokarsinojen etkilerdir. Bu konuda yapılan en uzun süreli takip 6 yıldır ve herhangi bir karsinojen (özellikle lenfoma) etkisinin olduğu gösterilememiştir [16]. Topikal tedavilerin diğer olası riski de dermatitis herpetiformis veya dermatitis molluscatum gibi viral infeksiyon yayılımını hızlandırmasıdır [17,18]. Bu konu güncelliğini korumakla birlikte henüz net bir fikir birliği oluşmamıştır.

e. Islak pansuman

Atopik dermatitli çocuklarda ciltte akut enflamasyon, çatlaklar ve sulanma varsa topikal krem ve merhemler yanma ve batma hissi nedeniyle etkili kullanılamaz. Bu hastalara topikal tedavi öncesinde ıslak pansuman yapılmalıdır. Islak pansumanın amacı cildin nemlendirilmesi ve topikal tedavilerin ciltten emiliminin arttırılmasıdır. Ağır ve/veya tedaviye dirençli AD'li hastaların alevlenme dönemlerinde, sulandırılmış kortikosteroidler ile birlikte ıslak pansuman kullanılması en fazla 14 güne kadar önerilmektedir. Bu tedavinin uzun süreli kullanımında kortikosteroidlere bağlı sistemik yan etkiler görülmüştür fakat, bunlar birkaç olgu sunumu düzeyindedir [19].

f. Anti-pruritik ilaçlar

Kaşıntı, AD'te görülen en önemli belirtilerden biridir. Kaşıntı, orta-ağır AD'te uyku düzeninde bozulmaya neden olur ve hastaların yaşam kalitesini düşürür. Anti-pruritik tedavi bu hastalarda belirtilerin ve hastalığın psikosomatik yükünün azaltılması için çok önemlidir. Günümüze kadar yararı kesin olarak gösterilebilmiş bir tedavi seçeneği yoktur. Etkinliği gösterilmiş olan ilaçlar ilk sırada TKİ [20], ikinci olarak da TKS'dir [21]. Alevlenmeleri tetikleyici faktörlerden uzak durmak ve nemlendirici kullanmak da bir yere kadar etkilidir.

Üre, mentol, polidocanol ve kapsaisin içeren losyonlar, yağlı-nemli örtüler, siyah çay ile pansuman, ılık duş kısa süreli olarak kaşıntıyı azaltabilir. Ultraviyole ışınlar, siklosporin, akapunktur, topikal anestezikler kısmen yarar sağlayabilir. Lökotrien reseptör antagonistleri ve selektif serotonin gerialım inhibitörlerinin ise (selective serotonine reuptake inhibitors, SSRI) etkinliğini gösteren bir kanıt yoktur [22].

Birinci kuşak antihistaminikler, gerek yararlarının yeteri kadar olmaması gerekse sedasyon yapıcı etkileri nedeni ile kaşıntı tedavisinde önerilmemektedir. Yeni kuşak antihistaminiklerden olan loratadin, desloratadin ve setirizinin, enflamasyonun azaltılmasında etkili olabileceği ve hastaların yaşam kalitesini arttırabileceği düşünülmektedir [23]. Yeni tedavilerin geliştirebilmesi için çalışmalar tüm hızıyla devam etmektedir. Örneğin, kannabinoid reseptör antagonistlerinden N-palmitoilethanolaminin kaşıntıyı %60 oranında azalttığı [24], kapsaisinin kutanöz sinirlerde nöropeptid birikimini engelleyerek kaşıntı tedavisinde etkili olabileceği belirtilmiştir [25].

g. Antibiyotikler

Ağır AD'te ciltte bakteriyel kolonileşmeye ve cilt enfeksiyonlarına yatkınlık fazladır. Antimikrobiyal tedavi olarak TKS ve TKİ en etkili tedavilerdir. Topikal anti-enflamatuar tedavilere ek olarak kullanılan ultraviyole ışınları, triklosan, klorheksidin, kristal viyole %0.3, antiseptikler ve sistemik antibiyotikler diğer tedavilerdir [26].

Ciltte *S. aureus* kolonileşmesinin tedavisinde antibakteriyel şampuan ve sabunlar ile topikal antibiyotik ve antiseptikler etkisizdir [27]. *Staphylococcus aureus* kolonileşmesini antibiyotiklerden ziyade TKS veya TKİ'ler azaltır. Diğer taraftan, topikal antibiyotikler devamlı kullanıldığında sistemik antibiyotik-

lerde olduğu gibi topikal antibiyotiklere de direnç gelişebileceği için yalnızca sınırlı enfekte cilt lezyonlarında kullanılmalıdırlar [28].

Aksilla, inguinal bölge, perine gibi deri katlantı yerlerindeki yoğun eritem Streptokoklara bağlı ikincil enfeksiyonları düşündürür. İmpetigöz döküntüler, apse ve selülitte gerek Streptokoklar gerekse *S.aureus* etkendir. Gözle görülür yaygın veya derin cilt infeksiyonlarında veya sistemik bulguların eşlik ettiği cilt lezyonlarında oral veya sistemik antibiyotik tedavisi kullanılmalıdır [23].

Atopik dermatitli hastalarda M.sympodialis enfeksiyonuna bağlı "baş-boyun dermatiti" gelişebilir. Bu enfeksiyonlarda antimikotik tedavi olarak sistemik ketakonazol ve topikal siklopiroksolamin ile genellikle 4 hafta içinde düzelme görülür. Ketakonazol yerine flukonazol veya itrakonazol da tercih edilebilir [29].

h. Ultraviyole ışın tedavileri

Orta-ağır AD'li hastaların şikayetleri yaz aylarında azalırken, hafif-orta dermatitli hastaların semptomları %74.4 oranında düzelir.

Ultraviyole ışınlar özellikle de UVA1 nöropeptid ve nörotropinlerin salınımında azalma, enflamatuvar hücrelerde apopitoz, Langerhans hücreleri ve dendritik hücrelerin göçünde azalmayı sağlar. Aynı zamanda, UV ışınlarının Vitamin D sentezini arttırarak cilt bariyerini kuvvetlendirdiği ve *S.aureus* kolonileşmesini azalttığı düşünülmektedir. Dar bantlı UVB geniş bantlı UVB'ye göre daha iyi tedavi yanıtı göstermektedir. Ağır klinik durumlarda da yüksek doz UVA1 tercih edilmelidir [30].

Ultraviyole ışın tedavisi 12 yaş altındaki çocuklarda, akut alevlenme döneminde (UVA1 hariç) ve güneş ışığı ile kliniği kötüleşen olgularda uygulanmamalıdır. Diğer taraftan, 6-12 hafta süresince haftada 3-5 seans uygulanması gerektiği için de oldukça pahalı bir tedavi şeklidir. Her seans öncesinde kesinlikle nemlendirici ve TKS deriye uygulanmalıdır. Topikal kalsinörin inhibitörlerinin ultraviyole ışın tedavisi alan hastalarda cilt kanserine yatkınlık yapma riski olması nedeni ile kullanılmaları kontrendikedir [11].

i. PUVA

Psoralenler (fotosensitizasyonu arttıran ilaçlar) ve UVA ışınlarının birlikte kullanıldığı tedavi şekli PUVA olarak bilinir. PUVA ağır AD tedavisinde bakteriyel kolonizasyonu ve topikal steroid gereksinimini azaltarak etkili olabilir. Tüm UV tedavilerinin cilt kanseri gelişimine yatkınlık yaratması nedeni ile tedavi deneyimli bir ekip tarafından düzenlenmeli ve her hastada kâr-zarar hesabı yapılmalıdır [6].

j. İmmunosupresif tedaviler

Klasik tedavi yaklaşımları ile yanıt alınamayan AD'li hastalarda immunosupresif tedaviler denenebilir. Oral kortikosteroidler, siklosporin, azatioprin, mikofenolat mofetil (MMF), metotreksat (MTX), IFN-γ ve aliretinoin tedaviye yanıtsız AD tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçlardır [11,33].

Oral kortikosteroidlerin AD tedavisinde kısa süreli kullanılması oldukça etkili bir tedavi yaklaşımıdır. Ergenlerde ve erişkin hastalarda akut AD alevlenmelerinde sistemik yan etkileri nedeniyle en fazla 1 hafta süre ile kullanılmaları önerilmektedir [6].

Siklosporin A, ağır AD'li çocuklarda sistemik glukokortikoidler kadar etkilidir. Eritem yoğunluğunda ve tutulan vücut yüzey alanında azalma sağlar, TKS gereksinimini azaltır ve uyku düzeninde iyileşmeye neden olur. Tedavinin süresi ilacın etkinliğine göre bireysel olarak ayarlanmalıdır. Siklosporin kullanımında etkili en düşük dozda uzun süreli (en fazla iki yıl) tedavi önerilir. Kan basıncı ve böbrek işlevi açısından hastalar yakından takip edilmelidir. Siklosporin A kullanımının en sınırlayıcı özelliği ilaç kesildikten kısa bir süre sonra (ortalama 8 hafta) hastalığın yeniden başlamasıdır [6].

Azatioprinin çocuklarda kullanıldığını gösteren sadece iki çalışma vardır. Bu çalışmaların her ikisi de geriye dönük hasta taraması şeklinde yapılmıştır ve kontrol grubu içermemektedir. Her iki çalışmada da azatioprinin etkili olduğu gösterilmiştir [31,32]. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda ilacın kaşıntı, uyku düzensizliği ve yorgunluğu azalttığı gösterilmiştir. Genellikle siklosporinin kullanılamadığı olgularda

tercih edilebilir. Tedavi başlamadan önce tiopürin metil transferaz (TPMT) aktivitesine bakılmalı, düşük bulunan hastalara azatioprin başlanmamalıdır. Tedavi başlanan hastalar ise lökosit sayısı ve karaciğer işlevleri açısından yakından takip edilmelidir [11,33].

Mikofenolat mofetil (MMF) daha çok sistemik lupus eritematosus (SLE) ve doku nakli reddinin engellenmesinde kullanılır. Atopik dermatit tedavisindeki yeri ile ilgili olarak kontrolsüz az sayıda çalışma ile olgu sunumlarında etkili olduğu gösterilmiştir. En sık yan etkileri gastrointestinal yan etkiler, lökopeni ve trombositopenidir [6].

Metotreksat (MTX) AD tedavisinde kullanılabilecek bir diğer immunosupresif ilaçtır. Erişkinlerde yapılan açık ve kontrolsüz çalışmalarda etkili olabileceği gösterilmiştir. Çocuklarda AD tedavisinde kullanılabileceğini gösteren bir veri bulunmamaktadır [6].

k. Alerjen immunoterapisi

Orta-ağır AD tedavisinde umut vaad eden yaklaşımlardan biri de alerjenlerle yapılan aşı tedavisidir. Bugüne kadar elimizdeki kısıtlı veriler nedeniyle, subkutan immunoterapi (subcutaneous immunotherapy, SCIT) ve sublingual immunoterapinin (sublingual immunotherapy, SLIT) AD'teki etkinliği tartışmalıdır [33]. Atopik dermatitli çocuklarda SCIT ile dermatit bulgularının düzeldiği, bu düzelmenin 8 hafta kadar kısa bir sürede gerçekleştiği ve bir yıl kadar da iyilik halinin devam ettiği gösterilmiştir [34]. Literatürdeki olumlu sonuçların aksine, SCIT'in etkisiz olduğunu belirten çalışmalar da vardır. Bunlardan Glover ve ark. [35] yaptıkları çift kör kontrollü çalışmada AD'i olan çocuklara 8 ay ev akarı ile SCIT uygulamış ama çalışmanın sonunda yararını gösteremişlerdir.

Sublingual immunoterapinin AD tedavisindeki yerine bakıldığında bu konuda henüz geniş serili ve uzun dönemli takip içeren bir çalışma bulunmamaktadır. Mastrandrea ve ark. [36] kontrol grubunun olmadığı bir çalışmada 35 kişiye SLIT uygulamış, sonrasındaki ikinci yılda %72 oranında remisyon gözlemiştir. Bu sonuçlara karşılık, Pajno ve ark. [37] yaptıkları kontrollü çalışmada, ev akarı ile SLIT uygulaması sonrasında hafif-orta AD'li çocuklarda klinik düzelme olduğunu görmüş, ancak ağır AD bulgularında düzelme saptamamışlardır. Galli ve ark. [38] da 60 çocuğa 3 yıl boyunca ev akarına karşı SLIT uygulamış ve AD semptomları üzerine yararını gösteremişlerdir.

Sonuçta, alerjen ile yapılan aşı tedavisi ile ilgili çalışma sonuçları iyi değerlendirilmelidir. Bugünkü veriler ile, gerek SCIT gerekse SLIT'in AD alevlenmesine yol açmadığı ve alerjik rinit/astım nedeniyle aşı tedavisi alan hastalarda AD belirtilerinin kötüleşmediği söylenebilir. Alerjen ile yapılan aşı tedavisinin çoğu hastada yan etkilere neden olmadığı ve güvenli olduğu düşünülebilir ancak, kesin bir sonuç çıkarabilmek bugünkü veriler ile mümkün gözükmemektedir. Kılavuzlar, yalnızca spesifik alerjenler ile duyarlılığı yüksek olan AD'li olgularda bu tedavinin denenebileceğini belirtmektedir. Ayrıca, alerjen immunoterapisinin yeni alerjen duyarlılıkların gelişimini engellediği eskiden beri bilinmektedir. Bu nedenle AD'i olan hastalara erken dönemde immunoterapi başlanması belki de atopik marşı engelleyebilir. Bu düşünce ile bu konudaki çalışmalar tüm hızıyla devam etmektedir [6].

l. Antiseptik tekstil ürünleri (ipek giysiler)

Antiseptik tekstil ürünleri olan ipek giysiler, orta-ağır AD tedavisinde güncelliğini korumaktadır. Nemlendirme ve topikal tedavi sonrasında vücuda giyilen ipek giysiler veya bandajların deriden su kaybını azalttığı, diğer kıyafetlerden kaynaklanan tahrişi önlediği ve deride S.aureus kolonileşmesini azalttığı gösterilmiştir. Küçük çocuklarda bu ürünlerin kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir [39].

m. Bitkisel tedaviler ve Alternatif Tıp Yöntemleri

Literatürde, AD tedavisinde kullanılmak üzere bitkisel tedaviler ve alternatif tıp yöntemleri ile ilgili birçok çalışma vardır.

- Bitkisel Tedaviler

Özellikle balık yağı, hodan yağı, çuha çiçeği yağının etkinliğini gösteren çalışma sonuçları tartışmalıdır. Bunun yanı sıra kendir tohumu yağının bazı AD semptomlarını düzelttiği gösterilmiştir. Esansiyel yağ asitlerinin AD tedavisinde kullanımı ile ilgili ise kanıt düzeyinde veri bulunmamaktadır [10].

Herbalizm ve fitoterapinin AD tedavisindeki yerine bakıldığında sarı papatyanın etkili olduğu belirtilmiştir, ancak bu çalışmada istatistiksel verilerden söz edilmemiştir. Diğer taraftan, Mahonia aquifolium ve Viola tricolor (menekşe) etkisiz bulunmuştur [10]. Çin'in bitkisel ilaç karışımlarını içeren tedavilerinin de etkili olduğunu gösteren bir çalışma bulunmamakla birlikte tedavi sırasında gelişen fatal hepatit olguları bildirilmiştir [33].

- Alternatif tıp yöntemleri

Alternatif tıp yöntemlerinden homoepati, diyet değişiklikleri, masaj/aroma tedavileri AD tedavisinde etkili değildir. Literatürde akapunktur ve biyorezonanstan yarar gören olgular bildirilmiştir, ancak kanıt düzeyinde bir veri bulunmamaktadır. Tuz banyosu ile ölü keratolitik materyal ciltten uzaklaştırılır bu nedenle AD'e eşlik eden impetigo ve iktiyoz durumunda önerilebilir [33].

n. Vitamin ve Eser Elementler

Vitaminlerin AD tedavisindeki yeri tartışmalıdır. Selenyum, çinko ve piridoksinin (B6) etkisiz olduğu gösterilmiştir. Vitamin E'nin yararlı olabileceği (çalışmada istatistiksel veri yok) düşünülmektedir. Vitamin E ve B2 kombinasyonunun tek başına kullanımından daha etkili olabileceği, vitamin D'nin de yararlı olduğu (çalışma sonucu istatistiksel olarak anlamlı değil) bildirilmektedir. Ancak, henüz hiçbir vitaminin AD tedavisinde etkili olduğunu gösteren kanıt düzeyinde veri bulunmamaktadır [6].

SONUÇ

Atopik dermatitli hastalarda tedavi yaklaşımları özetlenecek olursa, bu hastalarda yaygın cilt kuruluğu olması nedeni ile öncelikle alerjenler, kozmetik ürünleri ve diğer tetikleyici etkenlerden uzak durulmalıdır. Düzenli cilt temizliği yapılmalı ve nemlendiricilerle cildin su dengesi korunmalıdır. Eğer hastada yaygın kuru cilt, ender olarak kaşıntı ve kızarıklık ile seyreden hafif AD bulguları varsa hafif kuvvette (grup I) TKS kullanılır. Yaygın kuru cilt alanları, sık kaşınma, eritem ve/veya ekskoriasyon ile bölgesel cilt kalınlaşmasının görüldüğü orta ağırlıktaki AD'de orta kuvvette (grup II) TKS veya TKİ kullanılır. Hastalar cilt infeksiyonları açısından değerlendirilmeli ve E. herpeticum varsa hemen yatırılarak tedavi edilmelidir. Eğer hastada yaygın kuru cilt, yoğun kaşıntı-kızarıklık, ekskoriasyon, ciltte kalınlaşma, sulanma, kabuklanma ve pigmentasyon değişikliği ile seyreden ağır AD bulguları varsa güçlü (grup III veya grup IV) TKS ile birlikte TKİ kullanılmalıdır. İnfeksiyon varsa acil sistemik tedavi verilmeli, alevlenme dönemi geçtikten sonra fototerapi başlanmalıdır. Tedaviye dirençli olgularda immunosupressif tedaviler ve gerekirse alerjen immunoterapisi diğer tedavi seçenekleridir.

KAYNAKLAR

1. Bousquet J, Anto JM, Demoly P, Schunemann HJ, Togias A, Akdis M, Auffray C, Bachert C, Bieber T, et al. Severe chronic allergic (and related) diseases: a uniform approach--a MeDALL--GA2LEN--ARIA position paper. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;158:216-31. http://dx.doi.org/10.1159/000332924 PMid:22382913
2. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2008;358:1483-94. http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra074081 PMid:18385500
3. Huang JT, Abrams M, Tlougan B, Rademaker A, Paller AS. Treatment of Staphylococcus aureus colonization in atopic dermatitis decreases disease severity. *Pediatrics* 2009;123:e808-e814. http://dx.doi.org/10.1542/peds.2008-2217 PMid:19403473
4. Loden M, Andersson AC, Lindberg M. Improvement in skin barrier function in patients with atopic dermatitis after treatment with a moisturizing cream (Canoderm). *Br J Dermatol* 1999;140:264-7. http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2133.1999.02660.x PMid:10233220
5. Chiang C, Eichenfield LF. Quantitative assessment of combination bathing and moisturizing regimens on skin hydration in atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2009;26:273-8. http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1470.2009.00911.x

PMid:19706087 PMCid:2762386
6. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, Gieler U, Lipozencic J, Luger T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1176-93. http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04636.x PMid:22813359
7. Wollenberg A, Wetzel S, Burgdorf WH, Haas J. Viral infections in atopic dermatitis: pathogenic aspects and clinical management. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:667-74. http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2003.07.001 PMid:14564342
8. Grimalt R, Mengeaud V, Cambazard F. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatology* 2007;214:61-7. http://dx.doi.org/10.1159/000096915 PMid:17191050
9. Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, Livden JK, Van HO, Allegra F, Parker CA. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study. *BMJ* 2003;326:1367. http://dx.doi.org/10.1136/bmj.326.7403.1367 PMid:12816824 PMCid:162129
10. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, Gieler U, Lipozencic J, Luger T, 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
11. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, Hamid Q, Kapp A, Leung DY, 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. *Allergy* 2006;61:969-87. http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01153.x PMid:16867052
12. Wollenberg A, Bieber T. Proactive therapy of atopic dermatitis--an emerging concept. *Allergy* 2009;64:276-8. http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01803.x PMid:19076538
13. Charman C, Williams H. The use of corticosteroids and corticosteroid phobia in atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003;21:193-200. http://dx.doi.org/10.1016/S0738-081X(02)00368-1
14. Chen SL, Yan J, Wang FS. Two topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Dermatolog Treat* 2010;21:144-56. http://dx.doi.org/10.3109/09546630903401470 PMid:20394490
15. Queille-Roussel C, Paul C, Duteil L, Lefebvre MC, Rapatz G, Zagula M, Ortonne JP. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study. *Br J Dermatol* 2001;144:507-13. http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2133.2001.04076.x PMid:11260007
16. Thaci D, Salgo R. Malignancy concerns of topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28:52-6. http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2009.04.001 PMid:20082951
17. Lubbe J, Pournaras CC, Saurat JH. Eczema herpeticum during treatment of atopic dermatitis with 0.1% tacrolimus ointment. *Dermatology* 2000;201:249-51. http://dx.doi.org/10.1159/000018497 PMid:11096198
18. Wetzel S, Wollenberg A. Eczema molluscatum in tacrolimus treated atopic dermatitis. *Eur J Dermatol* 2004;14:73-4. PMid:14965804
19. Devillers AC, Oranje AP. Efficacy and safety of 'wet-wrap' dressings as an intervention treatment in children with severe and/or refractory atopic dermatitis: a critical review of the literature. *Br J Dermatol* 2006;154:579-85. http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07157.x PMid:16536797
20. Eichenfield LF, Ho V, Matsunaga J, Leclerc P, Paul C, Hanifin JM. Blood concentrations, tolerability and efficacy of pimecrolimus cream 1% in Japanese infants and children with atopic dermatitis. *J Dermatol* 2007;34:231-6. http://dx.doi.org/10.1111/j.1346-8138.2007.00259.x PMid:17352719
21. Kawashima M, Tango T, Noguchi T, Inagi M, Nakagawa H, Harada S. Addition of fexofenadine to a topical corticosteroid reduces the pruritus associated with atopic dermatitis in a 1-week randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Br J Dermatol* 2003;148:1212-21. http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05293.x PMid:12828751
22. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, Gieler U, Lipozencic J, Luger T, 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
23. Wahlgren CF, Hagermark O, Bergstrom R. The antipruritic effect of a sedative and a non-sedative antihistamine in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1990;122:545-51. http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.1990.tb14732.x PMid:2110817
24. Eberlein B, Eicke C, Reinhardt HW, Ring J. Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:73-82. PMid:18181976
25. Weisshaar E, Heyer G, Forster C, Handwerker HO. Effect of topical capsaicin on the cutaneous reactions and itching to histamine in atopic eczema compared to healthy skin. *Arch Dermatol Res* 1998;290:306-11. http://dx.doi.org/10.1007/s004030050309 PMid:9705161
26. Brockow K, Grabenhorst P, Abeck D, Traupe B, Ring J, Hoppe U, Wolf F. Effect of gentian violet, corticosteroid and tar preparations in Staphylococcus-aureus-colonized atopic eczema. *Dermatology* 1999;199:231-6. http://dx.doi.org/10.1159/000018253 PMid:10592403
27. Birnie AJ, Bath-Hextall FJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Interventions to reduce Staphylococcus aureus in the management of atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD003871. PMid:18646096
28. Niebuhr M, Mai U, Kapp A, Werfel T. Antibiotic treatment of cutaneous infections with Staphylococcus aureus in patients

with atopic dermatitis: current antimicrobial resistances and susceptibilities. *Exp Dermatol* 2008;17:953-7. http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0625.2008.00734.x PMid:18557929
29. Mayser P, Kupfer J, Nemetz D, Schafer U, Nilles M, Hort W, Gieler U. Treatment of head and neck dermatitis with ciclopiroxolamine cream--results of a double-blind, placebo-controlled study. *Skin Pharmacol Physiol* 2006;19:153-8. http://dx.doi.org/10.1159/000092596 PMid:16612143
30. Legat FJ, Wolf P. Cutaneous sensory nerves: mediators of phototherapeutic effects? *Front Biosci* 2009;14:4921-31. http://dx.doi.org/10.2741/3577 PMid:19482595
31. Murphy LA, Atherton D. A retrospective evaluation of azathioprine in severe childhood atopic eczema, using thiopurine methyltransferase levels to exclude patients at high risk of myelosuppression. *Br J Dermatol* 2002;147:308-15. http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2133.2002.04922.x PMid:12174104
32. Hon KL, Ching GK, Leung TF, Choi CY, Lee KK, Ng PC. Estimating emollient usage in patients with eczema. *Clin Exp Dermatol* 2010;35:22-6. http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2230.2009.03341.x PMid:19489850
33. Darsow U, Forer I, Ring J. Allergen-specific immunotherapy in atopic eczema. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11:277-83. http://dx.doi.org/10.1007/s11882-011-0194-7 PMid:21461718
34. Werfel T, Breuer K, Rueff F, Przybilla B, Worm M, Grewe M, Ruzicka T, Brehler R, Wolf H, et al. Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre, randomized, dose-response study. *Allergy* 2006;61:202-5. http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.00974.x PMid:16409197
35. Glover MT, Atherton DJ. A double-blind controlled trial of hyposensitization to Dermatophagoides pteronyssinus in children with atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 1992;22:440-6. http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.1992.tb00145.x PMid:1611544
36. Mastrandrea F, Serio G, Minelli M, Minardi A, Scarcia G, Coradduzza G, Parmiani S. Specific sublingual immunotherapy in atopic dermatitis. Results of a 6-year follow-up of 35 consecutive patients. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2000;28:54-62.
37. Pajno GB, Caminiti L, Vita D, Barberio G, Salzano G, Lombardo F, Canonica GW, Passalacqua G. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:164-70. http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2007.04.008 PMid:17543376
38. Galli E, Chini L, Nardi S, Benincori N, Panei P, Fraioli G, Moschese V, Rossi P. Use of a specific oral hyposensitization therapy to Dermatophagoides pteronyssinus in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1994;22:18-22.
39. Ricci G, Patrizi A, Bendandi B, Menna G, Varotti E, Masi M. Clinical effectiveness of a silk fabric in the treatment of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2004;150:127-31. http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2004.05705.x PMid:14746626

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2013; 3(2):87-92
doi:10.5222/buchd.2013.087

Klinik Araştırma

Epilepsi tanısıyla izlenen hastalar ve annelerinde uyku kalitesinin değerlendirilmesi

Evaluation of the quality of sleep in patients diagnosed with epilepsy and their mothers

Erhan BAYRAM, Yasemin TOPCU, Pakize KARAOĞLU, Uluç YİŞ, Semra HIZ KURUL

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, İzmir

ÖZET

Amaç: Epilepsi tanısıyla izlenen olgular ve annelerinde uyku bozukluklarını ve eşlik eden nedenleri saptamak.
Yöntemler: Çalışmaya idiopatik epilepsi tanısıyla izlenen yetmiş olgu ve anneleri dahil edildi. Çalışmaya dâhil edilen olgular ve annelerine Pittsburg Uyku Kalite İndeksi uygulandı. Çalışma öncesi Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı.
Bulgular: Olguların 31 (%44.3)'i kız, 39 (%55.7)'u erkek idi. Yaş ortalaması 11.39±2.76 yıl olarak belirlendi. Sık nöbet geçiren çocuklarda uyku bozukluğunun daha sık görüldüğü saptandı. Epileptik nöbet tipi ve elektroensefalografi anormalliği ile uyku bozukluğu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Çocuklarında uyku kalite skoru yükseldikçe annelerinde de uyku bozukluğu görülme sıklığının arttığı belirlendi.
Sonuç: Sık epileptik nöbet geçiren hastalar ve anneleri uyku bozuklukları açısından da değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Epilepsi, uyku bozukluğu, çocuk, antiepileptik ilaç

ABSTRACT

Objective: To detect the sleep disorders and comorbid conditions in patients with epilepsy and their mothers.
Methods: Seventy patients diagnosed with idiopathic epilepsy and their mothers were included in the study. Pittsburg Sleep Quality Index was applied on the patients and their mothers. Seventy patients diagnosed with idiopathic epilepsy were included in the study. The study was approved by the local ethics committee of Dokuz Eylul University.
Results: The study population consisted of 31 (44.3%) female and 39 (55.7%) male patients. The mean age was 11.39±2.76 years. Sleep disorders were more prevalent in children with frequent seizures. There were no significant relationship between type of epileptic seizures, electroencephalographic abnormalities and sleep disturbance. The prevalence of sleep disorders had increased among mothers who had children with increased sleep quality scores.
Conclusion: Patients with frequent epileptic seizures and also their mothers should be evaluated for sleep disorders.

Key words: Epilepsy, sleep disorders, children, antiepileptic drug

Alındığı tarih: 29.11.2012
Kabul tarihi: 28.01.2013

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

GİRİŞ

Epilepsi çocukluk çağının en sık görülen nörolojik hastalıklarından birisidir. Görülme sıklığının %1 olduğu tahmin edilmektedir. Epilepsi tanısıyla izlenen olgular ve ailelerinde uyku kalitesi ya da uyku süresi ile ilgili sorunlar sık görülmektedir. Kullanılan antiepileptik ilaçlar, nokturnal nöbetler ve bazı epi-

leptiform elektroensefalografi (EEG) anormalliklerinin uyku ile aktive olabilmesi gibi nedenlerle epileptik olgularda uyku bozuklukları sıktır [1, 2]. Krishnan ve ark.'nın çalışmasında, juvenil myoklonik epilepsi tanısıyla izlenen ve valproik asit kullanan olguların uyku kalitesinin kontrol grubuna göre belirgin olarak kötü olduğu tespit edilmiştir [3].

Çocuklarında febril ya da afebril nöbet gelişen ebeveynler, nöbetin yineleyebileceği endişesiyle ya da uykuda gelişebilecek bir nöbeti erken fark edebilme amacıyla genellikle çocukları ile aynı odada yatma eğilimindedirler. Yapılan çalışmalarda epileptik nöbet geçiren çocuğu bulunan annelerin geceleri daha kısa süre uyuduğu ve sık sık uyandıkları gösterilmiştir [4]. Epilepsi tanısıyla izlenen çocuğu bulunan annelerde anksiyete bozuklukları ve depresyon da daha sık görülmektedir [5].

Uyku nörofizyolojik, psikolojik ve çevresel anormalliklerden etkilenebilen, hızlı göz hareketlerinin olmadığı uyku (NREM) ve hızlı göz hareketli uyku (REM) evrelerinin görüldüğü kompleks bir zaman dilimidir. İnsanın fiziksel, sosyal ve duygusal olarak sağlıklı bir yaşam sürdürebilmesi için, yeterli sürede kaliteli bir uykuya gereksinimi vardır. Bu temel gereksinim, kronik hastalığı bulunan bireyler ve ailelerinde genellikle olumsuz etkilenmektedir. Epilepsi ve uyku bozuklukları birlikteliği oldukça sık olarak görülmektedir, ancak altta yatan patofizyolojik mekanizma ya da mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır.

Çalışmamızın amacı, toplumda en sık görülen kronik nörolojik bozukluklardan birisi olan epilepsi hastalığı bulunan çocuklar ve annelerinde eşlik edebilecek uyku bozukluklarını ve buna neden olabilecek faktörleri araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Polikliniği'ne Mart 2012-Temmuz 2012 tarihleri arasında başvuran ve epilepsi tanısıyla takip edilen olgular ve anneleri çalışmaya dâhil edildi.

Çalışmaya dâhil edilen olgular ve annelerinin değerlendirilmesi:

Klinik değerlendirme

Olguların ve annelerinin klinik yönden değerlendirilmesinde standart olarak hazırlanmış klinik değerlendirme formları kullanıldı. Olguların klinik değerlendirme formlarına, hastanın yaşı, cinsiyeti, öğrenim düzeyi, ilk nöbet zamanı, nöbet tipi, nöbet sıklığı, kullandığı antiepileptik ilaçlar ve kullanma süresi, antiepileptik ilaçların dozları, nörolojik muayene bulguları, EEG ve beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sonuçları kaydedildi. Annelerin klinik değerlendirme formlarına ise, yaşı, eğitim düzeyi, medeni durumu, evlilik süresi, mesleği, yaşadığı yer, ailedeki toplam çocuk sayısı, ailenin gelir düzeyi, eşlik eden başka bir hastalığının bulunup bulunmadığı kaydedildi.

Pittsburg uyku kalite indeksi

Pittsburg uyku kalite indeksi (PUKİ), uyku kalitesinin değerlendirilmesi amacıyla 1989 yılında geliştirilmiştir [6]. Ülkemiz için geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları Ağargün ve ark. tarafından yapılmıştır [7]. PUKİ geçtiğimiz bir aydaki ortalama uyku kalitesini değerlendirmektedir. İçeriğindeki 24 sorunun 19'u testin uygulandığı kişi tarafından, kalan beş soruda eşi ya da oda arkadaşı tarafından yanıtlanmaktadır. Puanlama kişinin yanıt verdiği 18 soru üzerinden yapılmakta, eş ya da oda arkadaşına yöneltilen diğer beş soru ve kişiye yöneltilen eş ya da oda arkadaşının bulunup bulunmadığı ile ilgili bir soru puanlamaya katılmayarak, klinik bilgi için kullanılmaktadır. Kişiye yöneltilen bu 18 soru, uykunun süresi, latensi ve uyku ilişkili sorunların sıklık ve şiddeti ile ilgilidir. On sekiz soru yedi bileşen puanı şeklinde gruplandırılmıştır.

Bileşen 1 (*öznel uyku kalitesi*): Soru 6
Bileşen 2 (*uyku latensi*): Soru 2 ve soru 5a

Bileşen 3 (*uyku süresi*): Soru 4
Bileşen 4 (*alışılmış uyku etkinliği*): Soru 1, 3 ve 4
Bileşen 5 (*uyku bozukluğu*): Soru 5b-j
Bileşen 6 (*uyku ilacı kullanımı*): Soru 7
Bileşen 7 (*gündüz işlev bozukluğu*): Soru 8 ve 9

Her bir soru 0-3 puan üzerinden değerlendirilerek, yedi bileşenin toplam puanı 0-21 arasında bir değere ulaşmaktadır. Beşin üzerinde uyku skoru saptanması uyku kalitesinin bozuk olduğunu göstermektedir. Uyku skoru 0-5 sağlıklı uyku, 6-10 kötü uyku ve ≥11 olması kronik uyku bozukluğu olarak sınıflandırılmaktadır.

Standart olarak hazırlanmış PUKİ anket formları çalışmaya dâhil edilen olgular ve anneleri tarafından doldurduldu. Verilen yanıtlar üzerinden hastaların ve annelerinin PUKİ skorları hesaplandı. İdiopatik epilepsi tanısı ile izlenen, mental retarde olmayan, beyin MRG'si normal, 6-18 yaş aralığındaki olgular çalışmaya dâhil edilmiştir.

İstatistik

Araştırma sonucunda elde edilen verilerin analizinde, SPSS 11.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılmıştır. Elde edilen verilerin tanımlayıcı istatistiklerinin yanı sıra, ki-kare testi, Pearson korelasyon analizi ve Fischer's exact testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya 31 (%44.3)'i kız, 39 (%55.7)'u erkek olmak üzere toplam 70 hasta dahil edildi. Yaş ortalaması 11.39±2.76 yıl idi. Olguların 38 (%54.3)'i ilkokul 1. kademe, 25 (%35.7)'i ilkokul 2. kademe ve 7 (%10)'si lise öğrencisi idi. Ortalama epilepsi tanı süresi 41.6±28.9 ay olarak belirlendi. Olguların sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Çalışmaya dâhil edilen olguların annelerinin, 66 (%94.3)'sı evli, 4 (%5.7)'ü bekâr idi. Ortalama evlilik süresi 16.51±5.16 yıl olarak saptandı. Annelerin 17 (%24.3)'si herhangi bir meslek grubunda çalışırken, 50 (%75.7)'si ev hanımı idi. Otuz yedisinin (%52.9) ilkokul, 11 (%15.7)'inin ortaokul, 14 (%20)'ünün lise ve 8 (%11.4)'inin de üniversite mezunu olduğu tespit edildi. Yedisi (%10) köyde, 24 (%34.3)'ü ilçede ve 39 (%55.7)'u da şehirde yaşıyordu. Ailedeki toplam çocuk sayısının 2.1±0.89 olduğu belirlendi.

Olguların ortalama uyku skorları kızlarda 4.48±4.17 iken, erkeklerde 3.38±2.6 idi ve aralarında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.206). Olguların uyku skorlarına göre yaş dağılımına baktığımızda, uyku skoru ≤5 olanların yaş ortalaması 11.0±2.67 yıl iken, uyku skoru >5 olanlarda ortalama yaş 12.59±2.79 yıl olarak belirlendi. Uyku skorunun daha büyük

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen olguların sosyodemografik özellikleri.

Cinsiyet	
Kız	31 (%44.3)
Erkek	39 (%55.7)
Ortalama yaş	11.39±2.76
Öğrenim durumu	
İlkokul 1. kademe	38 (%54.3)
İlkokul 2. kademe	25 (%35.7)
Lise	7 (%10)
Epilepsi süresi (ay)	41.6±28.9
Epilepsi tipi	
Jeneralize	48 (%68.6)
Parsiyel	22 (%31.4)

Tablo 2. Nöbet sıklığı ile uyku kalitesinin ilişkisi.

Hasta uyku skoru	Nöbet sıklığı		p
	Üç ayda birden sık	Üç ayda birden seyrek	
Toplam uyku skoru	6.6±5.6	3.4±2.7	0.047
Öznel uyku kalitesi	1.1±1.0	0.6±0.6	0.116
Uyku latensi	1.2±1.2	0.7±0.9	0.152

Tablo 3. Nöbet sıklığına göre hastalarda tespit edilen uyku bozuklukları.

	Nöbet sıklığı		p
	Üç ayda birden sık	Üç ayda birden seyrek	
Sağlıklı uyku	4 (%40)	49 (%81.7)	
Kötü uyku	5 (%50)	9 (%15)	0.017
Kronik uyku bozukluğu	1 (%10)	2 (%3.3)	

Tablo 4. Antiepileptik tedavi rejimleri ve uyku bozukluğu ilişkisi.

Hasta uyku skoru	Valproik asit Monoterapisi n=38	Valproik asit politerapisi n=5	Valproik asit almayanlar n=27	p
Toplam uyku skoru	3.9±3.6	5.6±5.3	3.6±2.4	0.474
Öznel uyku kalitesi	0.7±0.8	0.4±0.5	0.7±0.7	0.608
Uyku latensi	0.7±1.0	1.2±1.3	0.7±0.9	0.656

Tablo 5. Hasta ve annelerinin uyku skoru ilişkisi.

		Hasta uyku skoru		
		≤5	>5	p
Anne uyku skoru	≤ 5	25	3	0.027
	>5	28	14	
	Toplam	53	17	70

çocuklarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı (p=0.038). Olguların 48'inde (%68.6) jeneralize, 22 (%31.4)'sinde parsiyel epilepsi mevcuttu. Epileptik nöbet tipi ile uyku bozukluklarının görülmesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.241). Nöbet sıklığı ile uyku bozukluklarının ilişkisi değerlendirildiğinde, üç ayda birden daha sık nöbeti olan olgular ile daha seyrek nöbeti olan olgular arasında, öznel uyku kalitesi ve uyku latensi açısından ilişki saptanmazken (p=0.12, p=0.15), toplam uyku skorunun üç ayda birden daha sık nöbeti olan olgularda daha yüksek olduğu belirlendi (p=0.047) (Tablo 2). Toplam uyku skoru yüksekliğinin kronik uyku bozukluğundan daha çok kötü uyku kalitesine bağlı olduğu tespit edildi (Tablo 3). Olguların EEG özelliklerine baktığımızda 44'ünün (%62.9) EEG'si normal iken, 26 (%37.1)'sının EEG'sinin anormal olduğu belirlendi. EEG anormalliği ile uyku bozukluğu arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.245). Olguların 38 (%54.3)'inin valproik asit monoterapisi, 5 (%7.1)'inin valproik asitinde içinde bulunduğu politerapi ve 27 (%38.6)'sinin de valproik asit dışında antiepileptik ilaçlar aldığı belirlendi. Uygulanan antiepileptik tedavi rejimi ile uyku bozukluğu arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (Tablo 4). Kullanılan valproik asit dozu ve epilepsi süresi ile uyku skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.851 ve p=0.918, sırasıyla).

Olguların nöbet sıklığına göre annelerinde uyku bozukluğuna baktığımızda ise üç ayda birden daha sık nöbet geçiren çocukların anneleri ile daha seyrek nöbet geçiren olguların anneleri arasında toplam uyku skoru, öznel uyku kalitesi ve uyku latensleri açısından belirgin bir farklılık olmadığı tespit edildi (p=0.148, p=0.32 ve p=0.29, sırasıyla). Olguların uyku skorları ile annelerinin uyku skorlarının ilişkisine baktığımızda ise, >5 uyku skoru bulunan çocukların annelerinde de uyku bozukluklarının daha sık görüldüğü belirlendi (p=0.027) (Tablo 5).

TARTIŞMA

Uyku yemek yeme, nefes alıp verme gibi insanın temel gereksinimlerinden birisidir. Sağlıklı insanlar günün ortalama 6-8 saatini uykuda geçirmektedir. Yetersiz ya da kalitesiz uykusu bulunanların bilişsel ve fiziksel çalışmalarında gerileme görülmektedir. Uyku ve uyanıklık döngüsü, beyin sapı, spinal kord ve serebral korteksin kompleks etkileşimleri sonucu gelişmektedir. Serotonin uykuya geçişte en önemli nörotransmitterken, dopamin, histamin, norepinefrin, gammaminobutirik asit (GABA) gibi diğer nörotransmitterler de fonksiyon göstermektedirler. Sağlıklı insanlarda uyku ve uyanıklık döngüsü sirkadiyen ritim ile uyumludur [8,9].

Uyku bozuklukları epilepsi tanılı olgularda sık görülmektedir [10]. İdiopatik epilepsi tanılı olgularda, epileptik nöbetleri devam edenlerde, nöbetleri kontrol altına alınmış olanlara göre uyku bozuklukları daha sıktır [11]. Pereira ve ark., [12] dirençli epilepsili çocuklarda toplam uyku süresi ve uykunun REM evresinin kontrol grubuna göre belirgin olarak kısaldığını belirtmişlerdir. Schmitt ve ark.'nın [13] çalışmasında ise cinsiyetin epilepsi tanılı olgularda uyku üzerine etkisinin olmadığı saptanmıştır. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak cinsiyetin uyku bozukluğu üzerine etkisi saptanmazken, nöbetlerin daha sık olduğu olgular ve yaşça büyük çocukların uyku skor-

larının anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Epilepsi tanısında EEG, klinik bulguları tamamlayıcı bir tetkiktir. Epilepsi tanısıyla izlenen olguların %50-60'nda EEG normal olabilmektedir [14]. Hiperventilasyon, fotik stimülasyon ve uyku, EEG incelemelerinde aktivasyon yöntemleri olarak kullanılmaktadır. Epileptiform EEG anormalliklerinin uyanıklık dönemine göre, uykuya geçiş ve hafif uykuda belirgin olarak arttığını gösterilmiştir [15]. Uykuda epileptiform anormalliklerin sıklığındaki bu artış, uyku döneminde kortikal inhibisyondaki azalma ve uyku deprivasyonunun talamokortikal eksitabiliteyi artırması ile açıklanmaya çalışılmıştır [16]. Çalışmamıza dâhil edilen olguların elektroensefalografik özellikleri ile uyku skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Antiepileptik ilaçların uyku üzerine nasıl etki ettiği tam olarak bilinmemektedir. Yapılan bir çalışmada, fenitoin ve valproik asit kullanan olgularda, uykunun nonREM evresinin uzadığı bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada karbamazepin ve lamotrijinin uyku üzerine etkisi saptanmamıştır [17]. Foldvary ve ark.'nın [18] çalışmasında ise lamotrijinin uykunun REM evresini uzattığı tespit edilmiştir. Schmitt ve ark.'nın [13] çalışmasında ise valproik asit tedavisi alan çocuklarda uyku süresinin uzadığı, tedavinin kesildiği olgularda ise uyku süresinde belirgin kısalma olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda, kullanılan antiepileptik tedavi tiplerinin uyku skoru üzerine etkisi saptanmazken, valproik asit monoterapisi alan hastalarda, valproik asit dozu ile uyku skoru arasında da anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Epileptik nöbet geçirmiş çocuğu bulunan ebeveynlerin %62'sinde uyku bozukluğu bulunduğu bildirilmiştir [19]. Cottrell ve ark. [4] tarafından yapılan bir çalışmada, epileptik çocuğu bulunan annelerin ortalama dört saat uyuduğu ve gece boyunca ortalama üç kez çocuklarını kontrol etmek için uyandıkları belirtilmştir. Çalışmamıza dahil edilen olguların nöbet sıklığındaki artış ile anne uyku kalitesi arasında bir ilişki saptanmazken, hastaların uyku skorlarındaki artış ile annelerindeki uyku bozukluğunun gelişmesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Sonuç olarak, epilepsi ve uyku bozuklukları arasında kompleks bir etkileşim vardır. Epileptik nöbetleri sık olan olgular ve yaşça büyük çocuklar uyku bozuklukları açısından da değerlendirilmelidir. Uyku bozukluğu tespit edilen çocukların annelerinin de bu yönden değerlendirilmesi uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Sammaritano M, Sherwin A. Effect of anticonvulsants on sleep. *Neurology* 2000;54:16-24.
2. Dinner DS. Sleep and pediatric epilepsy. *Cleve Clin J Med* 1989;56(Suppl. 2):234-239. http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.56.s1.234
3. Krishnan P, Sinha S, Taly AB, Ramachandraiah CT, Rao S, Satishchandra P. Sleep disturbances in juvenile myoclonic epilepsy: a sleep questionnaire-based study. *Epilepsy Behav* 2012;23:305-9. http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.12.018 PMid:22366052
4. Cottrell L, Khan A. Impact of childhood epilepsy on maternal sleep and socioemotional functioning. *Clin Pediatr (Phila)* 2005;44:613-6. http://dx.doi.org/10.1177/000992280504400709
5. Wirrell E, Turner T. Parental anxiety and family disruption following a first febrile seizure in childhood. *Paediatr Child Health* 2001;6:139-43.
6. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk,TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI): A new instrument for psychiatric research and practice. *Psychiatry Research* 1989;28(2):193-213. http://dx.doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4
7. Ağargün MY, Kara H, Anlar O. Pittsburg Uyku Kalite İndeksi'nin geçerliliği ve güvenilirliği. *Türk Psikiatri Derg* 1996;7:107-11.
8. Clinton JM, Davis CJ, Zielinski MR, Jewett KA, Krueger JM. Biochemical regulation of sleep and sleep biomarkers. *J Clin Sleep Med* 2011;7(5 Suppl):38-42.
9. Albrecht U. Circadian rhythms and sleep--the metabolic connection. *Pflugers Arch* 2012;463(1):23-30. http://dx.doi.org/10.1007/s00424-011-0986-6 PMid:21710201
10. Manni R, Terzaghi M. Comorbidity between epilepsy and sleep disorders. *Epilepsy Res* 2010;90:171-7. http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2010.05.006 PMid:20570109
11. Cortesi F, Giannotti F, Ottaviano S. Sleep problems and daytime behavior in childhood idiopathic epilepsy. *Epilepsia* 1999;40:1557-65. http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb02040.x PMid:10565583
12. Pereira AM, Bruni O, Ferri R, Palmini A, Nunes ML. The impact of epilepsy on sleep architecture during childhood. *Epilepsia* 2012, Jun 18. (In press). http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03558.x PMid:22709355

13. Schmitt B, Martin F, Critelli H, Molinari L, Jenni OG. Effects of valproic acid on sleep in children with epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:1860-7. http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02105.x PMid:19453719
14. Ferrie CD. Preventing misdiagnosis of epilepsy. *Arch Dis Child* 2006;9:206-9. http://dx.doi.org/10.1136/adc.2005.088906 PMid:16492881 PMCid:PMC2065943
15. Sinha SR. Basic mechanisms of sleep and epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2011;28(2):103-10. http://dx.doi.org/10.1097/WNP.0b013e3182120d41 PMid:21399513
16. Shouse MN. Sleep deprivation increases thalamocortical excitability in the somatomotor pathways in the feline seizure models. *Exp Neurol* 1988;99:664-77. http://dx.doi.org/10.1016/0014-4886(88)90183-5
17. Legros B, Bazil CW. Effects of antiepileptic drugs on sleep architecture: a pilot study. *Sleep Med* 2003;4:51-5. http://dx.doi.org/10.1016/s1389-9457(02)00217-4.
18. Foldvary N, Perry M, Lee J, Dinner D, Morris HH. The effects of lamotrigine on sleep in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2001;42:1569-73. http://dx.doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.46100.x PMid:11879368
19. Larson AM, Ryther RC, Jennesson M et al. Impact of pediatric epilepsy on sleep patterns and behaviors in children and parents. *Epilepsia* 2012;53:1162-9. http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03515.x PMid:22594377

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2013; 3(2):93-96
doi:10.5222/buchd.2013.093

Keçi sütü inek sütüne alternatif olabilir mi?

Can goat's milk be an alternative to cow's milk?

Canan Şule ÜNSAL, İlker GÜNAY, Hikmet Tekin NACAROĞLU, Demet CAN

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

ÖZET

Amaç: İnek sütü alerjisi olan bebeklerin izleminde inek sütü yerine geçecek alternatifler aranmaktadır. Çapraz duyarlılık olması nedeniyle önerilmese de keçi sütü bu amaçla yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada inek sütü alerjisi saptanmış bebeklerde keçi sütü duyarlılığının sıklığı araştırılmıştır.
Yöntemler: Alerji kliniğinde 1.1.2010-31.12.2010 tarihleri arasında inek sütü alerjisi tanısı alan 34 olgu değerlendirildi. Bu olgular arasından prick test ve provokasyon testi ile IgE aracılı inek sütü alerjisi olduğu kanıtlanmış 24 olgu çalışmaya alındı. Olgulara keçi sütü ile (prick to prick) epidermal deri testi yapıldı.
Bulgular: Hastaların ortalama yaşları 6,5±8.6 ay olarak bulunmuştur. Büyük kısmı erkek cinsiyettedir (n=15, %2,5). Çalışmaya alınan 24 inek sütü alerjili hastanın %79'unda epidermal deri testi ile keçi sütü duyarlılığı olduğu saptanmıştır.
Sonuç: Az sayıda da olsa çapraz duyarlılık göstermeyen hastalarda keçi sütünün kullanılabileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Keçi sütü, inek sütü alerjisi

ABSTRACT

Objective: There is a need for an alternative food for babies who have cow's milk allergy. Although there is usually cross reaction to goat's milk, it is widely consumed. In this study, we tried to find the frequency of goat's milk allergy among infants with cow's milk allergy
Methods: Thirty four children who have diagnosed as having cow's milk allergy were investigated between 1.1.2010 and 12.31.2010 at Allergy Department. From those children, 24 of them enrolled into the study group who had positive prick, and provocation test results, and diagnosed as IgE mediated cow's milk allergy.
Results: Mean age of the study group was 6.5±8.6 months. There was a predominance of boys (n=15, 62.5%). Of the 24 babies with cow's milk allergy, 79% were also sensitive to goat's milk.
Conclusion: It is considered that goat's milk could be used in a minority of patients who are not sensitive to goat's milk.

Key words: Goat's milk, cow's milk allergy

Alındığı tarih: 10.08.2012
Kabul tarihi: 17.10.2012

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

GİRİŞ

İnek sütü alerjisi, infantil ve erken çocukluk döneminde %2-3 oranı ile en sık görülen besin alerjisidir [(1)]. İnek sütü alerjisi, hem sorunun yaşandığı dönemde hem de çözüm aşamasında bebeğin beslenmesini ve gelişimini önemli ölçüde etkilemektedir. Bu nedenle sorunun tanınması kadar, doğru çözüm yaklaşımlarının bulunması da yaşamsal öneme sahiptir [(2,3)]. İnek sütü alerjisi tanısı konduğunda temel yaklaşım inek sütü proteinlerinin diyetten tamamen çıkartılmasıdır. İnek sütü allerjisi 1 yaşın sonunda %50, 2 yaşta %70, 3 yaşta %85 oranında düzelir. İnek sütüne toleransın geliştiği bu sürede bebeğin gelişme çağında olduğu göz önüne alınarak beslenme programında süt ve süt ürünlerinin yerine geçecek alternatiflere ihtiyaç duyulmaktadır [(4,5)]. Sorunun çözümü için sağlık çalışanları kadar aileler de uğraşmaktadır. Bu

uğraşı bazen olumsuz sonuçlar doğurabilen denemelere yol açabilmektedir. Üstünde en çok durulan konu inek sütünün yerine kolay bulunabilen ve kullanılabilen bir seçenek bulmaktır. Çeşitli alternatifler arasında keçi sütü son yıllarda giderek artan popülerlik kazanmıştır. Talebin artması ile birlikte keçi sütünün üretim ve pazarlaması da artmıştır. Öyle ki tüm dünyada keçi sütü ve keçi sütüyle üretilen besinler her yıl %10 oranında artan bir tüketim oranına ulaşmıştır. Ancak, inek sütü ile keçi sütü arasında yüksek oranda çapraz duyarlılık olduğu bildirilmektedir. Bu kadar yüksek çapraz duyarlılık varken ve inek sütü alerjisi olmadan da keçi sütü alerjisi ortaya çıkmaya başlamışken, keçi sütünün alternatif olup olmadığı tartışmalıdır [6].

Bu çalışmanın amacı kanıtlanmış IgE aracılı inek sütü alerjisi olan olgularda keçi sütü duyarlılığının sıklığını araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

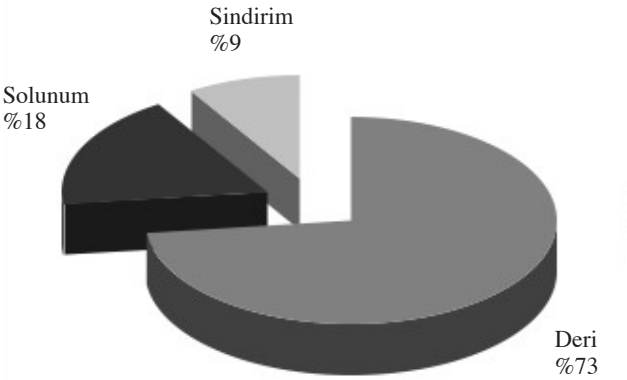
Bu çalışma için Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Alerji Kliniği'nde 1.1.2010-31.12.2010 tarihleri arasında inek sütü alerjisi tanısı alan 34 olgu değerlendirildi. Bu olgular arasından prick test (alerjen ekstraktı ve pastörize inek sütü ile prick to prick) ve provokasyon testi ile IgE aracılı inek sütü alerjisi olduğu kanıtlanmış 24 olgu çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan olguların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet), inek sütü alerjisi ile ilişkili semptomları (gastrointestinal, solunum, deri ve çoklu sistem), laboratuvar bulguları (Total IgE, eozinofil sayısı ve inek sütü spesifik IgE) ve prick test sonuçları kaydedildi. Total IgE ve inek sütü spesifik IgE ölçümü için Pharmacia İmmuno CAP yöntemi kullanıldı. Pastörize keçi sütü ile prick to prick test ile olguların keçi sütüne olan duyarlılıkları araştırıldı.

Çalışmanın istatiksel değerlendirmesi için SPSS 17.0 paket programı kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma grubumuz toplam 24 olgudan oluşmaktaydı. Olguların cinsiyet dağılımına bakıldığında, çoğunluğunun erkeklerden oluştuğu görüldü (n=15, %62,5). Başvuru yaşı ortalama 6,5±8.6 ay olarak bulundu. Başvuru sırasında alınan öyküde olguların tümünde inek sütü ve inek sütü ürünlerinin alımından sonra gelişen semptom varlığı bulunmaktaydı. Toplam 22 hastada bir ya da daha çok sistemin tutulduğu saptandı. En sık tutulan sistem deri olurken (%73), solunum (%18) ve gastrointestinal sistem (%9) belirtileri de görülmekteydi (Şekil 1). Hastaların %64'ünde birden çok sistem tutulmuştu. Olgularımızın %54.2'sinde eozinofil sayısı %4'ün üzerinde bulundu. Hastaların ortalama IgE değerleri 153 IU/mL

Şekil 1. İnek sütü allerjisi saptanan olgularda keçi sütü duyarlılığı.



Şekil 2. Başvuru semptomlarının sistemlere göre dağılımı.

bulundu. İnek sütü spesifik IgE tüm hastalarımızda bakılmamış olmakla birlikte, bakılan 9 hastada pozitifti. İnek sütü provokasyon testi hastaların tümünde pozitif saptandı. Çalışma grubumuzu oluşturan IgE aracılı inek sütü alerjisi saptanan 24 hastadan 19'unda (%79.2) inek sütü ile birlikte keçi sütüne de duyarlılık olduğu prick to prick test ile gösterildi (Şekil 2). Keçi sütü duyarlılığı olan hastaların %63.1'i erkekti.

TARTIŞMA

İnek sütü alerjisi sıklığının arttığı son yıllarda tedavide keçi sütünün gerçekten iyi bir alternatif olup olmadığı yoğun olarak tartışılmaktadır. Çapraz duyarlılık olduğu kabul edilse de gerek ailelerin çaresizliği gerek endüstrinin dayatması ile günümüzde inek sütü yerine keçi sütü ve keçi sütü içeren ürünlerin kullanımı önerilmektedir.

İnek sütü alerjisi olan çocuklarda keçi sütünün kullanılıp kullanılmayacağına yönelik pek çok araştırma yapılmıştır. Bu araştırmalarının sonucunda her iki süte birden duyarlılık oldukça yüksek oranlarda bulunmuştur. Bir çalışmada IgE aracılı inek sütü alerjisi olan 26 olguda aynı zamanda keçi sütüne deri testi pozitifliğide olduğu saptanmıştır. Bu 26 hastaya çift kör plasebo kontrollü provokasyon testi yapıldığında 24'ünde keçi sütü alerjisi tanısı konulmuştur [7].

İnek sütü başta olmak üzere besin alerjileri erkek cinsiyette daha sık görülmektedir. Çalışmamızda hem inek sütü alerjisi olan hem de keçi sütü duyarlılığı olan olguların yarısından fazlasının erkek olduğu saptandı [8].

İnek sütünün başlıca proteinleri kazeinler (α-kazein, s-kazein, β-kazein, ϰ-kazein, y-kazein) ve whey proteinleridir (β-laktoglobulin, α-laktoalbumin, sığır immunglobulinleri, sığır serum albumini). Ayrıca az miktarda laktoferrin, lipaz, esteraz gibi proteinler bulunur. Kazeinlerin ve β-laktoglobulinin inek sütü allerjisinde major allerjenler olduğu düşünülmektedir [4,9]. İnek, keçi ve koyun sütlerindeki α-kazein yapıları arasında çok küçük yapısal farklılıklar olması nedeniyle spesifik sensitizasyondan çok inek sütü, keçi ve koyun sütleri arasında çapraz reaksiyon gözlenmektedir [10]. Keçi sütündeki proteinlerin büyük bir kısmını kazeinler oluşturmaktadır fakat bazı keçilerin sütlerindeki kazein içeriğinin düşük olması keçi sütüne karşı oluşan alerjinin daha düşük olmasını açıklayabilir [11].

Yapılan çalışmalarda inek sütüne alerji saptanmadan sadece keçi sütüne alerji saptanan veya inek sütüne tolerans geliştiren hastalarda halen keçi sütü/keçi peynirini tolere edemeyen hastalar bildirilmiştir [6,12,13].

Son yıllarda ülkemizde keçi sütü üretimi ve tüketimi artmış, hatta çiğ keçi sütlerine de ulaşmak olası hale gelmiştir [14]. Çiğ keçi sütü tüketilmesi ile ağır elektrolit imbalansı, renal disfonksiyon ve inme gelişen olgular bildirilmiştir [15]. İnek sütü alerjisi tanısı alan olgularda keçi sütü alımı sonrası hayatı tehdit eden ağır anafilaktik reaksiyon geliştiği olgu sunumu şeklinde literatürde yer almaktadır [16].

Çalışmamıza benzer bir çalışmada inek sütü alerjisi olan olguların tedavisinde deve sütü alternatif olarak düşünülmüştür. Prick testle inek sütü alerjisi saptanan 35 hastaya deve sütü ile test yapılmış, hastaların %80'inde test negatif saptanmış, testi negatif olan tüm çocukların deve sütünü çok iyi tolere ettiği görülmüştür [17]. Ancak, ülkemizde ulaşabilme kolaylığı nedeniyle koyun ve keçi sütleri tercih edilmektedir. Bu nedenle prick testlerin negatif prediktif değeri yüksek olduğu için inek sütü alerjisi olan hastalara keçi sütü ile prick test ve keçi sütü ile provokasyon testi yapılarak negatif olan az sayıda hastada keçi sütü alternatif olarak kullanılabilir.

Sonuç olarak, inek sütü alerjisi tanısı alan çocukların aileleri hem eliminasyon yapıldığı dönemde emziren anne için hem de gelişim çağında olan bebek için yeni arayış içine girmektedir. Önemli bir besin olan inek sütünün yerine çeşitli alternatifleri deneyebilmektedirler. Sık denenen alternatiflerden biri de keçi sütüdür. Ancak sıklıkla inek sütü ile çapraz reaksiyon oluşturan keçi sütü iyi bir alternatif değildir. Besin açığının kapatılamadığı bir grup hastada prick test yapılarak, duyarlılığın saptanmadığı az sayıda

hastada keçi sütü ile yapılan besin provokasyon da negatif saptanırsa alternatif olarak düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Agostoni C, Braegger C, Decsi T ve ark. 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
2. Vieira MC, Morais MB, Spolidoro JVN ve ark. 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
3. Ünsal CS, Gunay I, Nacaroğlu HT, Asilsoy S, Karadağ O, Çelik T, Girit S, Doğan D, Can D. Cow's milk allargy in children: 9 years experience of Dr. Behçet Uz Children's hospital, İzmir. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi* 2013;3(1):18-22.
4. Heine RG, Elsayed S, Hosking CS ve ark. Cow's milk allergy in infancy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:217-25. http://dx.doi.org/10.1097/00130832-200206000-00011 PMid:12045418
5. Magazzu G, Scoglio R. Gastrointestinal manifestations of cow' milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:65-8. http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62126-6
6. Ah-Leung S, Bernard H, Bidat E ve ark. Allergy to goat and sheep milk without allergy to cow's milk. *Allergy* 2006;61:1358-1365. http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01193.x PMid:17002714
7. Levy Y, Segal N, Garty B ve ark. 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
8. Isolauri E, Huurre A, Salminen S ve ark. 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. Burks W, Helm R, Stanley S ve ark. Food allergens. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:243-8. http://dx.doi.org/10.1097/01.all.0000011021.73682.01 PMid:11964696
10. Spuergin P, Walter M, Schiltz E ve ark. Allergenicity of α-caseins from cow, sheep, and goat. *Allergy* 1997;52:293-8. http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.1997.tb00993.x PMid:9140519
11. Bevilacqua C, Martin P, Candalh C ve ark. Goat's milk of defective αs1-casein genotype decreases intestinal and systemic sensitization to β-lactoglobulin in guinea pigs. *J Dairy Sci* 2001;68:217-227.
12. Tavares B, Pereira C, Rodrigues F ve ark. Goat's milk allergy. *Allergol et Immunopathol* 2007;35:113-6. http://dx.doi.org/10.1157/13106780
13. Alonso-Lebrero E, Fuentes V, Zapatero L ve ark. Goat's milk allergies in children following specific oral tolerance induction to cow's milk. *Allergol et Immunopathol* 2008;36:180-1. http://dx.doi.org/10.1016/S0301-0546(08)72544-8
14. Faostat. Food and agriculture organization of the united nations. Available from: http//faostat.fao.org/site/569/DekstopDefault.aspx?PageID=569#ancor
15. Basnet S, Schneider M, Gazit A ve ark. Fresh goat's milk for infants: Myths and realities- A review. *Pediatrics* 2010;125:e973.
16. Pessler F, Nejat M. Anaphlactic reaction to goat's milk in a cow's milk allergic infant. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:183-185. http://dx.doi.org/10.1046/j.1399-3038.2003.00087.x PMid:15059197
17. Ehlayel MS, Hazeima KA, Al-Mesaifri F ve ark. Camel milk: An alternative for cow's milk allergy in children. *Allergy Asthma Proc* 2011;32:255-8. http://dx.doi.org/10.2500/aap.2011.32.3429 PMid:21703103

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2013; 3(2):97-104
doi:10.5222/buchd.2013.097

Klinik Araştırma

İzmir ili Kemalpaşa ilçesi ilköğretim öğrencilerinde ağız-diş sağlığı durumu ve ilişkili sosyoekonomik etmenler

Oral health status and associated socioeconomic factors among primary school students in Kemalpaşa district of Izmir

Hür HASSOY[1], Işıl ERGİN[1], Reci MESERİ[2], Gülengül MERMER[3], H. Emre ERDEM[4]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İzmir
[2]Ege Üniversitesi İzmir Atatürk Sağlık Yüksekokulu, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İzmir
[3]Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, İzmir
[4]Serbest Diş Hekimi

ÖZET

Amaç: Çocukluk döneminde kritik öneme sahip olan ağız ve diş sağlığı ihmal edilen başlıklardan birisidir. Ağız-diş sağlığı sorunları toplumun sosyoekonomik olarak dezavantajlı kesimlerinde daha fazladır. Bu araştırmanın amacı; İzmir ili Kemalpaşa ilçesi ilköğretim Okulu 6. ve 7. sınıf öğrencilerinde ağız ve diş sağlığı durumunu, çürük sıklığı ve DMF-T değerleri üzerinden değerlendirmek ve ilişkili sosyoekonomik etmenleri belirlemektir.
Yöntem: Kesitsel olan çalışma, ilköğretim 6. ve 7. sınıf öğrencilerinde yürütülmüştür. Araştırmada toplam 832 öğrenciye ulaşılmıştır (merkez ilköğretim okullarından 624, köy ilköğretim okullarından 208). Diş çürüğü varlığı ve DMF-T değeri bağımlı değişkenlerdir. Yaş, cinsiyet, okul tipi, refah düzeyi, anne eğitimi, baba eğitimi, sağlık güvencesi varlığı ve babanın işi bağımsız değişkenlerdir. Verilerin analizinde ki-kare testi ve lojistik regresyon analizi kullanılmıştır.
Bulgular: Öğrencilerin %60.3'ünün kalıcı dişlerinde en az bir çürük saptanmıştır. Araştırma grubunun DMF-T değeri ortalaması 1,55'tir. Kalıcı dişlerde diş çürüğü riski; kırsal özellikteki okul öğrencilerinde 2,00 kat (1,10-3,66), düşük refah grubunda 1,64 kat (1,06-2,54), düşük eğitimli annelerin çocuklarında 1,95 kat (1,10-3,48) daha fazladır. Sıfırdan büyük DMF- değeri olma, düşük eğitimli annelerin çocuklarında 2,06 kat (1,12-3,81) daha fazladır.
Sonuç: Öğrencilerin ağız-diş sağlığı durumu tedavi ve önlem alma ihtiyacının önemli düzeyde olduğunu göstermektedir. Düşük anne eğitimi, düşük refah düzeyi, babanın işsiz olması ve kırsal bölge ilköğretim okulunda okumak, ağız-diş sağlığı sorunlarıyla ilişkili sosyoekonomik etmenlerdir. Ağız-diş sağlığı hizmetlerinin koruyucu ve tedavi edici unsurları içererek, tüm çocukları hedeflemesinin yanı sıra saptanan risk grupları için ağırlıklandırılan bir hizmet yaklaşımı içerisinde, okullarda ve birinci basamak kurumlarında verilmelidir.

Anahtar kelimeler: Diş çürüğü, DMF-T değeri, ilköğretim okulu, sosyoekonomik durum

ABSTRACT

Objective: Oral health, although very critical in childhood is amongst the neglected issues. Oral health problems are more prevalent in socioeconomically disadvantaged groups of the population. The aim of this study is to evaluate oral health status regarding prevalence of dental carries and DMF-T values and the associated socioeconomic factors among 6. and 7. grade students of Kemalpaşa district in Izmir City.
Methods: This cross-sectional study has been performed among 6. and 7. grade students. A total of 832 students were evaluated (624 in urban primary schools, 208 in rural primary schools). Dental carries and DMF-T score were the dependent variables. Age, sex, school type, wealth status, mother's and father's education, health insurance, father's occupation were the independent variables. The univariate analysis were performed with chi-square test, and the multivariate analysis using a logistic regression model.
Results: More than half (60.3%) of the students had at least one dental caries in their permanent teeth.The mean DMF-T score was 1.55 in the study population. The risk of dental carries in the permanent teeth increased 2-fold (1.10-3.66) among students of the rural schools, 1.64 times (1.06-2.54) in low socioeconomic status, while this risk was 1.95 times (1.10-3.48) higher among students of poorly educated mothers. The risk of having a DMF-T score above zero increased 2.06 times (1.12-3.81) for students who had educated mothers.
Conclusion: Oral health status of the students shows the need for treatment and prevention is an important issue. Lower socioeconomic status of the family, and educational status of the mother, unemployed father and attending an urban primary school are socioeconomic variables associated with oral health problems. Oral health services which should deal with preventive and therapeutic measures must aim to cover all children and health care services in consideration of risk groups should be given at schools and primary health care centers.

Key words: Dental caries, DMF-T score, primary school, socio-economic status

Alındığı tarih: 08.03.2013
Kabul tarihi: 27.03.2013

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Hür Hassoy, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İzmir
e-mail: hur.hassoy@ege.edu.tr

GİRİŞ

Ağız ve dişler; çiğneme, fonasyon ve estetik açısından ciddi işlevleri yanı sıra genel sağlık düzeyi açısından da büyük öneme sahiptir [1]. Ancak, ağız ve dişlerin normal yapı ve işleve sahip olması son derece önemli iken, sıklıkla semptomlar ortaya çıktığında çözüm yolları aranan ve sağlığın korunması ve geliştirilmesi konuları arasında en ihmal edilen başlıklardan birisi olmuştur [2]. Kötü ağız-diş sağlığı tüm toplumlar için önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmekle birlikte, dezavantajlı toplumlarda sıklık çok daha yüksektir [3]. Ağız-diş sağlığının en önemli göstergelerinden biri diş çürükleridir. Diş çürümesi pek çok etmenden etkilenmektedir. Aşırı soğuk, sıcak yeme ve içme, sert kabuklu yiyeceklerin dişle kırılması, şekerli yiyeceklerin bol miktarda tüketilmesi, kalsiyum, flor ve D vitamininin yetersiz alımı ve fokal infeksiyonlar bunların başında gelmektedir. Hijyen pek çok hastalıkta olduğu gibi ağız-diş sağlığında büyük öneme sahiptir [4]. Ancak, toplumlarda diş çürüğü sıklıklarına bakıldığında, diş çürüklerinin %80'inin nüfusun yoksul ve dezavantajlı %20'lik diliminde kümelendiği görülmektedir [3]. Çürüyen diş; tedavi edilmediği durumlarda diş kayıplarına kadar giden kalıcı bir eksikliği ve bu eksikliği giderme uğraşlarını da beraberinde getirmektedir. Oysa diş çürümesi önlenebilir bir sağlık sorunudur.

Önleme bireysel uygulamalar yanı sıra koruyucu ve tedavi edici ağız-diş sağlığı hizmet sunumunu da içeren bütünlüklü ve tüm yaşamı kapsayan bir süreçtir. Çalışmalar birincil korumaya ait tüm yöntemlerin bir arada uygulanmasının diş çürüğünden korunmada en etkin yöntem olduğunu göstermektedir [5]. Önleyici uygulamalar bireysel düzeyde ve sağlık hizmeti düzeyinde anne karnından itibaren başlayan ve tüm yaşam boyunca süregiden bir bütünlük içinde değerlendirilmelidir [2,6]. Bu bağlamda Dünya Sağlık Örgütü 5 yaş, 12 yaş, 15 yaş, 35-44 ve 65-74 yaş gruplarındaki ağız diş sağlığı durumunun incelenmesini toplumun değerlendirilmesi açısından değerli bulmaktadır [7].

Bu yaşam boyu yaklaşımda sağlıklı ağız ve dişlere sahip olmak ve ileri yaşlara hem bu sağlıklı dişleri hem de sağlıklı yaşam alışkanlıklarını aktarabilmek açısından, çocukluk dönemi oldukça kritik öneme sahiptir. Ancak, bireyin sağlıklı ağız ve dişlere sahip olması için uygun beslenme, diş fırçalama gibi alışkanlıklar yanısıra koruyucu ve tedavi edici ağız diş sağlığı hizmetlerine erişim önemli sosyoekonomik eşitsizlikler barındırmaktadır [2,8,9,10]. Eğitim, refah durumu, sosyal sınıf, işsiz olup olmama, kır-kent yerleşimi gibi unsurlar ağız-diş sağlığı hizmetlerine erişimde eşitsizlikler yaratmaktadır [11].

Ağız diş sağlığı hizmetlerine erişimin iyileştirilmesi, sorunları erken saptayıp, tedavi etmeyi ve kayıpları en aza indirmeyi kolaylaştırabilir. Ağız-diş sağlığına daha fazla gereksinimi olduğu saptanan risk gruplarının daha sık tarama, yakın izlem ve yoğun sağlık eğitimi desteği ile sağlığı eşitsizleştiren unsurlarının düzeltilmesi mümkün olabilir. Bu hizmetlerin ücretsiz ve katkı payı alınmaksızın yürütülmesi, aylar sürebilen uzun bekleme sürelerinden arındırılması büyük önem taşımaktadır. Erişim sorunları, sosyoekonomik farklılıklardan kaynaklanan sağlık eşitsizliklerini daha da derinleştirmektedir.

Bu çalışma İzmir ilinin Kemalpaşa ilçesi İlköğretim Okulunda öğrenim gören 6. ve 7. sınıf öğrencilerinde ağız-diş sağlığı açısından bu yaş grubunda önemli olan iki ölçüt (çürük sıklığı, DMF-T değerleri) üzerinden i. var olan durumu saptamayı ii. bu değişkenlerle ilişkili sosyoekonomik etmenleri belirlemeyi amaçlamaktadır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kesitsel olan bu çalışma, İzmir ilinin Kemalpaşa ilçesi İlköğretim okulunda öğrenim gören 6. ve 7. sınıf öğrencilerinde yürütülmüştür. İlçede eğitim veren 25 ilköğretim okulunda toplam 2955 öğrenci bulunmaktadır. Merkezde 5, köylerde 20 ilköğretim okulu vardır. Merkezdeki 5 ilköğretim okulunda toplam 1564, köylerdeki 20 ilköğretim okulunda ise toplam 1391 öğrenci öğrenim görmektedir. %60 pre-

valans %5 hata payı ve %95 güven aralığında, desen etkisi 2 ve yanıtlanmama oranı %20 alınarak örnek büyüklüğü 787 bulunmuştur. Rastgele sayılar tablosundan yararlanılarak 2 merkez ve 2 köy okulu seçilmiştir. Bu okullarda toplam 876 öğrenci öğrenim görmektedir (Merkez N=658, köy N=221 öğrenci). Anket uygulanan öğrenci sayısı 832'dir. (Merkez N=624, köy N=208) Veriler, yüz yüze görüşme ile okullarda toplanmıştır.

Çalışmada diş çürüğü varlığı ve DMF-T değeri bağımlı değişken olarak sorgulanmıştır. Yaş, cinsiyet, okul tipi, refah düzeyi, anne eğitimi, baba eğitimi, sağlık güvencesi varlığı ve babanın işi bağımsız değişkenlerdir. Çocukların ağız diş sağlığı muayeneleri uzman diş hekimi ve bu diş hekimi tarafından eğitilen araştırmacılar tarafından yapılmıştır. Dişlerin sağlığının belirlenmesinde; çürük (D), çürük nedeniyle çekilmiş (M) ve çürük nedeniyle dolgu yapılmış (F), dişlerin toplamının muayene olan kişi sayısına (T) bölünmesiyle elde edilen kriterlerinden oluşan DMF-T (daimi dişler) indekslerinden yararlanılmıştır [12]. Kalıcı dişlerde en az bir dişte çürük saptanması durumu, "diş çürüğü var" olarak kabul edilmiştir. DMF-T değer ortalamaları tüm araştırma grubunda, cinsiyet ve yaş gruplarına göre hesaplanmıştır. DMF-T değerleri ise "0 olanlar" ve "0 dan büyük olanlar" olmak üzere iki gruba ayrılarak analiz edilmiştir.

Yaş değişkeni 11, 12 ve 13 yaş grubu olmak üzere 3 grupta toplanmıştır. On yaşındaki bir öğrenci 11 yaş grubuna dâhil edilmiştir. Araştırmada hâlihazırdaki refah düzeyi değişkeni yerine yıllar içindeki maddi birikimi daha iyi belirten refah düzeyi değişkeni kullanılması tercih edilmiştir. Refah düzeyleri, Dünya Sağlık Araştırması'nda 11 başlıkta sorgulanan hane halkına ait dayanıklı tüketim malları ve diğer sahip olunan refah göstergelerinin varlığı sorgulanarak elde edilen puanların gruplanmasıyla üretilmiştir [13]. Babanın işi; işsiz, işçi, memur, kendi hesabına çalışan/yanında işçi çalıştıran işverenler olmak üzere 4 grupta toplanmıştır. Araştırmaya katılan öğrencilerin babalarının %7,4'ü emeklidir. Emeklilerin hangi işten emekli oldukları ya da emekli olduktan sonra sosyal statüsünü etkileyebilecek yeni bir iş yapma durumu sorgulanmamıştır. Emeklilerle ilgili ek veri toplanmaması araştırmanın sınırlılığıdır. Bu nedenle Boratav [14] sınıflamasına göre bu grup analiz dışında bırakılmıştır.

Verilerin analizlerinde ki-kare testi kullanılmış ve diş çürüğü varlığı ve DMF-T değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösteren değişkenler lojistik regresyon analizine alınmıştır. Lojistik regresyon analizinin birinci modelinde değişkenin bağımsız etkisi değerlendirilmiş, yalnızca yaş ve cinsiyete göre standardize edilmiştir. İkinci modelde tüm değişkenler modele dâhil edilmiştir. Lojistik regresyon analizinde elde edilen bulgular %95 güven aralığında (CI), "odds ratio" (OR) ile gösterilmiştir. P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edilmiştir.

Çalışma ile ilgili gerekli izinler; İzmir Kemalpaşa İlçe Milli Eğitim Müdürlüğü'nden ve Kemalpaşa Sağlık Grup Başkanlığı'ndan alınmıştır. Çalışma okulların müdür ve müdür yardımcısı ve rehber öğretmenlerinin bilgisi ve eşliğinde gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Araştırma grubunun sosyo-demografik özelliklere göre dağılımı Tablo 1'de sunulmuştur. Araştırmaya katılan öğrencilerin yaş ortalaması 12,3±0,6 yıldır ve %52,5'i erkek öğrencidir. Yüzde 75'i Kemalpaşa merkezindeki ilköğretim okullarında öğrenim görmektedir. Öğrencilerin ailelerinde refah düzeyine bakıldığında; %24,3'ü düşük, %32,1'i orta, %43,6'sı yüksektir. Öğrencilerin annelerinin %18,4'ü okuryazar değil/okuryazardır, %51,4'ü ilkokul mezunudur. Öğrencilerin babalarının %53,3'ü ortaokul ve üzeri okullardan mezundur. Öğrencilerin babaların %6,3'ü işsiz, %64,7'si işçidir. Öğrencilerin %12,8'inin sağlık güvencesi yoktur ve %6,3'ü yeşil kartlıdır (Tablo 1).

Elde edilen DMF-T değerlerinin ortalamaları Tablo 2'de gösterilmiştir. Buna göre araştırma grubu genelinde DMF-T değeri ortalaması kız öğrenciler

Tablo 1. Araştırma grubunun sosyo-demografik özelliklere göre dağılımı (N=832).

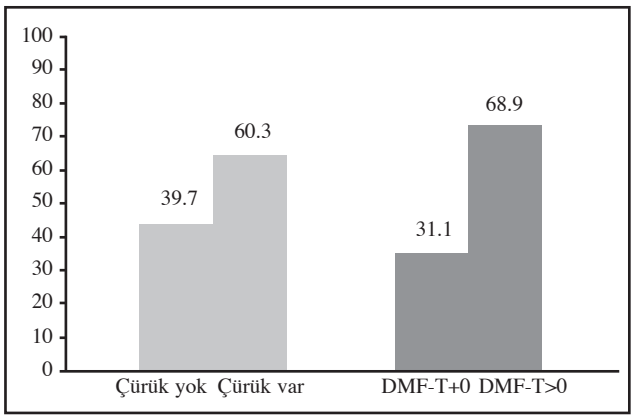
	Sayı	Yüzde
Yaş		
11	318	38.2
12	393	47.2
13	121	14.5
Cinsiyet		
Erkek	437	52.5
Kız	395	47.5
Okul Türü		
75. Yıl	255	30.6
Ulucak AHT	133	16.0
Cumhuriyet	369	44.4
Ulucak merkez	75	9.0
Refah Düzeyi		
Düşük refah grubu	202	24.3
Orta refah grubu	267	32.1
Yüksek refah grubu	363	43.6
Anne Eğitimi		
Okuryazar değil/Yalnızca okuryazar	152	18.4
İlkokul	424	51.4
Ortaokul	110	13.3
Lise+	139	16.8
Babanın eğitimi		
Okuryazar değil/Yalnızca okuryazar	65	7.9
İlkokul	319	38.8
Ortaokul	172	20.9
Lise+	267	32.4
Babanın İşi		
İşsiz	45	6.3
İşçi	464	64.7
Memur	74	10.3
Kendi işi var/Yanında işçi çalıştırıyor	134	18.7
Sosyal Güvence		
Evet	664	80.9
Hayır	105	12.8
Yeşil kart	52	6.3

Tablo 2. Yaş grupları ve cinsiyete göre DMF-T değerleri.

Yaş Grupları	Kız	Erkek	Toplam
11	1,67±1,38	1,46±1,40	1,57±1,45
12	1,59±1,49	1,51±1,43	1,55±1,45
13	1,69±1,30	1,35±1,29	1,50±1,30
Toplam	1,64±1,42	1,47±1,44	1,55±1,43

için 1,64, erkek öğrenciler için ise 1,47'dir. Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde; 11 yaş için 1,57, 12 yaş için 1,55, 13 yaş için 1,50'dir (Tablo 2). DMF-T değerinin 0, 1-6 ve 7 ve üzerinde olma durumu sıklıkları sırasıyla %31,1, %68,4 ve %0,5'tir.

Şekil 1'de çürük varlığına ve DMF-T değerlerine göre dağılım sunulmuştur. Öğrencilerin %60,3'ünün kalıcı dişlerinde en az bir çürük saptanmıştır. DMF-T değeri 0'dan büyük olan öğrencilerin oranı %68,9'dur (Şekil 1).



Şekil 1. Çürük varlığına ve DMF-T skorlarına göre dağılım.

Tablo 3. Sosyo-ekonomik değişkenlerin çürük sıklığı ile ilişkisi.

	Çürük Varlığı		
	Çürük Sıklığı (%)	Kaba# Odds ratio (95% CI)	Standardize$ Odds ratio (95% CI)
Okul Türü			
75. Yıl	68,2	2,16 (1,28-3,66)*	2,00 (1,10-3,66)*
Ulucak AHT	61,7	1,58 (0,89-2,80)	1,33 (0,75-2,35)
Cumhuriyet	56,4	1,27 (0,77-2,09)	1,24 (0,66-2,34)
Ulucak merkez	50,7	1,00	1,00
Refah Düzeyi			
Düşük refah grubu	67,3	1,68 (1,17-2,41)*	1,64 (1,06-2,54)*
Orta refah grubu	62,5	1,39 (1,01-1,92)*	1,28 (0,88-1,85)
Yüksek refah grubu	54,8	1,00	1,00
Anne Eğitimi			
Okuryazar değil/Yalnızca Okuryazar	69,1	2,67 (1,65-4,32)**	1,95 (1,10-3,48)*
İlkokul	63,4	2,08 (1,41-3,06)**	1,54 (0,98-2,42)
Ortaokul	54,5	1,43 (0,86-2,36)	1,27 (0,72-2,22)
Lise+	45,3	1,00	1,00
Babanın mesleği			
Çalışmıyor	71,1	2,37 (1,14-4,92)*	2,04 (0,96-4,33)
İşçi	62,7	1,63 (1,11-2,41)*	1,44 (0,96-2,16)
Memur	56,8	1,25 (0,70-2,21)	1,69 (0,92-3,09)
Kendi işi var/Yanında işçi çalıştırıyor	50,7	1,00	1,00

#: Yaşa ve cinsiyete göre standardize, $: Tüm değişkenlere göre standardize

Sosyo-ekonomik değişkenlerin çürük sıklığı ile ilişkisi Tablo 3'te sunulmuştur. Babası işsiz olan çocukların %71,1'inde, anne eğitimi lisenin üzerinde

Tablo 4. Sosyo-ekonomik değişkenlerin DMFT skoru ile ilişkisi.

	DMFT skoru		
	DMFT skoru 0 dan büyük olanlar (%)	**Kaba# Odds ratio (95% CI)**	**Standardize$ Odds ratio (95% CI)**
Okul Türü			
75. Yıl	76,1	2,08 (1,20-3,61)*	1,78 (0,94-3,36)
Ulucak AHT	66,9	1,28 (0,71-2,31)	1,16 (0,64-2,10)
Cumhuriyet	66,1	1,25 (0,75-2,09)	1,00 (0,51-1,93)
Ulucak merkez	61,3	1,00	1,00
Refah Düzeyi			
Düşük refah grubu	71,8	1,29 (1,11-1,88)	1,23 (0,78-1,95)
Orta refah grubu	70,4	1,23 (0,87-1,23)	1,08 (0,73-1,61)
Yüksek refah grubu	66,1	1,00	1,00
Anne Eğitimi			
OY/OYD	77,0	2,27 (1,36-3,77)*	2,06 (1,12-3,81)*
İlkokul	71,0	1,63 (1,10-2,43)*	1,49 (0,94-2,38)
Ortaokul	60,9	1,05 (0,63-1,75)	1,08 (0,61-1,92)
Lise+	59,7	1,00	1,00
Babanın mesleği			
Çalışmıyor	71,1	1,29 (0,61-2,69)	1,36 (0,72-2,58)
İşçi	69,8	1,20 (0,80-1,82)	1,11 (0,52-2,38)
Memur	67,6	1,09 (0,60-2,00)	1,10 (0,71-1,68)
Kendi işi var/Yanında işçi çalıştırıyor	65,7	1,00	1,00

#: Yaşa ve cinsiyete göre standardize, $: Tüm değişkenlere göre standardize

olan çocukların %45,3'ünde çürük görülmüştür.

Model 1'de çürük riskinin; 75. Yıl İlköğretim Okulu'nda okuyan öğrencilerde 2,16 kat (1,28-3,66), düşük refah gruplu ailelerin çocuklarında 1,68 kat (1,17-2,41), orta refah gruplu ailelerin çocuklarında 1,39 kat (1,01-1,92), annesi okuryazar olmayan ya da yalnızca okuryazar olan çocuklarda 2,67 kat (1,65-4,32), annesi ilkokul mezunu olan çocuklarda 2,08 kat (1,41-3,06), babası işsiz çocuklarda 2,37 kat (1,14-4,92), babası işçi olan çocuklarda 1,63 kat (1,11-2,41) daha fazla olduğu saptanmıştır.

Model 2'de ise çürük riski; 75. Yıl İlköğretim Okulu'nda okuyan öğrencilerde 2,00 kat (1,10-3,66), düşük refah grubunda 1,64 kat (1,06-2,54), annesi okuryazar olmayan ya da yalnızca okuryazar olan annelerin çocuklarında 1,95 kat (1,10-3,48) daha fazladır.

Sosyoekonomik değişkenlerin DMF-T değerleri ile ilişkisi Tablo 4'te sunulmuştur. Annesi okuryazar olmayan/yalnızca okuryazar olan çocukların %77,0'sinde DMF-T değeri 0'dan büyüktür. Annesi lise ve üzeri eğitim düzeyine sahip öğrencilerin %59,7'sinin DMF-T değeri 0'dan büyüktür.

Model 1'de DMF-T değerinin 0'in üzerinde olması; 75. Yıl İlköğretim Okulu'nda okuyan öğrencilerinde 2,08 kat (1,20-3,61), annesi okuryazar olmayan ya da yalnızca okuryazar olan çocuklarda 2,27 kat (1,36-3,77), annesi ilkokul mezunu olan çocuklarda 2,08 kat (1,41-3,06), babası işsiz çocuklarda 2,37 kat (1,14-4,92), babası işçi olan çocuklarda 1,63 kat (1,11-2,41) daha fazla olduğu saptanmıştır.

Model 2'de DMF-T değerinin 0'ın üzerinde olması; annesi okuryazar olmayan ya da yalnızca okuryazar olan annelerin çocuklarında 2,06 kat (1,12-3,81) daha fazladır.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Kemalpaşa ilçesi ilköğretim okullarında öğrenim gören 6. ve 7. sınıf öğrencilerinde ağız-diş sağlığı durumu değerlendirildiğinde kalıcı dişlerde en az bir çürük sıklığı %60,3, DMF-T değeri ortalaması 1,55 olarak saptanmıştır. Diş çürüğü riskini kırsal bölge okulunda okumanın, refah düzeyinin ve anne eğitimi-

nin düşük olmasının arttırdığı saptanmıştır. DMF-T değerlerinin ise yalnızca düşük anne eğitimiyle ilişkili olduğu belirlenmiştir.

Türkiye genelinde yürütülen bir çalışmada 12 yaş grubu için diş çürüğü sıklığının %61,1 olduğu bildirilmiştir [6]. Araştırmamızda saptanan çürük sıklığı dünyadaki ağız diş sağlığı düzeyi iyi olan ülkelerin verileriyle karşılaştırıldığında oldukça yüksektir [15]. Ancak, daha önce ülkemizde yapılan çalışmalardan ise düşüktür. Çalışkan ve ark.'nın [16] Ankara'da yaptığı çalışmada ilkokulda diş çürüğü görülme sıklığı %67,1'dir. Ayrancı'nın Eskişehir'de yaptığı çalışmada en az bir çürüğü olanların oranı %83,5'tir [4]. Aydın ve ark.'nın [17] Nilüfer halk sağlığı eğitim araştırma bölgesinde dört ilköğretim okulundaki öğrencilerin sağlık durumlarını değerlendirdikleri çalışmada çürük sıklığı %77,7 olarak bulmuşlardır. Ege bölgesi sosyoekonomik koşullar açısından diğer çalışmaların yapıldığı bölgelere göre daha avantajlı durumdadır [18]. Bu durum hem sağlık durumu hem de sağlık hizmetlerinin varlığı açısından bölgeyi daha iyi bir konuma taşımaktadır. Bölgenin bu özelliği pek çok çocuk sağlığı ölçütlerinde de kendini göstermektedir [19]. Öğrencilerin %31,1'inin DMF-T değeri sıfırdır. Doğan'ın Türkiye genelinde yaptığı çalışmada, 12 yaş için sıfır DMF-T prevalansı %33,9'dur [6]. Çürük sıklığı açısından Türkiye'deki diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında ortaya çıkan bölgesel farklılık DMF-T göstergesi açısından saptanmamıştır.

Ülkeler arası karşılaştırmalar açısından bakıldığında; çocukların ağız-diş sağlığının son derece kötü durumda olduğu söylenebilir. Gelişmiş ülkelerde çocuk ve genç bireylerde çürük prevalansı 1970 ve 1980'li yıllarda hızla azalmıştır. Bu azalmanın nedeni ise, florid içeren diş macunları, şeker tüketimindeki değişiklikler, sosyoekonomik düzeyin artışı, diş hekimliği hizmetlerinin yaygınlaştırılması ve kişisel hijyen bilincinin artışı gibi çeşitli faktörlere bağlanmıştır. Ancak, pek çok gelişmekte olan ülkede ve ülkemizde de ağız diş sağlığı hizmetleri tedavi edici odaklı ve özel sağlık hizmetleri kapsamında sunulmaktadır. Okulların sağlık müfredatlarında; doğru diş fırçalama eğitimi yer almamakta, öğrencilerin okulda diş fırçalamalarını teşvik edecek mekanlar, olanaklar bulunmamakta, ağız diş sağlığı için yapılması gerekenler teorik çerçeveden öteye geçememektedir. Ağız ve diş sağlığını korumaya yönelik uygulamaların, aile hekimleri, toplum sağlığı merkezleri ve ağız-diş sağlığı merkezleri'nde görevli diş hekimlerince yürütülmesi planlanmakla birlikte, hizmetin kapsayıcılığı ile ilgili sorunlar yaşanmaktadır. Birinci basamak sağlık kuruluşlarında yeterli sayıda diş hekimi bulunmaması nedeniyle koruyucu ağız ve diş sağlığı hizmetleri yeterince verilememektedir. Kişinin rutin oral muayenesinin yapılması ve yaş grubu dikkate alınarak ebeveyni bilgilendirilerek gerekiyorsa koruyucu ve tedavi edici uygulamalar için diş hekimine yönlendirilmesi mevcut uygulamalar içinde yerini almak zorundadır [20].

Çalışmada, kalıcı dişlerde diş çürüğü riski; daha çok kırsal yerleşim bölgelerinden gelen öğrencilerin öğrenim gördüğü 75. Yıl İlköğretim Okulu öğrencilerde 2,00 kat (1,10-3,66), düşük refah grubunda 1,64 kat (1,06-2,54), annesi okuryazar olmayan ya da yalnızca okuryazar olan annelerin çocuklarında 1,95 kat (1,10-3,48) daha fazladır. Diş çürüğü riskinin sosyo ekonomik değişkenlerle olan ilişkisi çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [21-23]. Çalışkan ve ark.'nın [16] Ankara'da yaptığı çalışmada diş çürüğü görülme sıklığı ile sosyoekonomik düzey arasında bir ilişki saptanmamıştır. Ayrancı'nın Eskişehir'de yaptığı çalışmada, gelir ve baba mesleğiyle ilişki saptanmıştır [4]. Arjantin'de 6-14 yaş arası okul çocuklarında yapılan bir araştırmada düşük gelir düzeyli ailelerin çocuklarında daha fazla oral hastalık görüldüğü bildirilmiştir. Aynı çalışmada dental göstergelerin ebeveynlerin eğitim düzeyinin düşük olmasıyla ilişkili olduğu saptanmıştır [24]. Gathecha'nın Kenya'da yaptığı çalışmada okuryazar olmayan annenin çocuğunda diş çürüğü riskinin 4,3 kat arttığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada çürük riskinin kırsal bölgelerde daha fazla olduğu da belirtilmiştir [25]. Bilgili'nin İstanbul'da yürüttüğü uzmanlık tezi çalışmasında, okuryazar olmayan annelerin çocuklarında çürük ortalamasının

anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada gelir düzeyi ile çocuk DMF-T değeri arasında negatif ilişki bulunmuştur [26]. Sosyoekonomik olarak dezavantajlı bölgelerde daha kötü ağız-diş sağlığına sahip olunduğu bildirilmiştir [27,28]. Hosseinpoor farklı gelişmişlik düzeyindeki 52 ülkedeki dünya sağlık araştırmalarının ağız diş sağlığı verilerini sosyoekonomik eşitsizlikler açısından incelemiş ve refah düzeyinin ağız diş sağlığı eşitsizliklerinin en önemli belirteci olduğunu göstermiştir [8]. Peru'da 12 yaş grubu çocuklarda yapılan bir çalışmada yoksul hanelerde yaşayan çocukların 2,25 kat daha fazla diş çürüğüne sahip olduğu gösterilmiştir [29].

DMF-T değerinin 0'ın üzerinde olma riski; annesi okuryazar olmayan ya da yalnızca okuryazar olan annelerin çocuklarında 2,06 kat (1,12-3,81) daha fazladır. Pakpour'un 2011 yılında yayınlanan çalışmasında [23] Kemalpaşa'daki bulgulara paralel olarak DMF-T değerlerinin yüksekliği ile ailenin eğitim düzeyinin ilişkili olduğu saptanmıştır. Pakpour refah düzeyi ile DMF-T değerleri arasında da benzer bir ilişkiyi gösterebilmiştir ancak Kemalpaşa'da bu ilişki saptanmamıştır.

Bu çalışmada DMF-T değerleriyle ilişkili en önemli faktör anne eğitimi olarak saptanmışken, çürük sıklığının anne eğitiminin yanında refah ve okul türü (kır-kent) ile ilişkili olduğu görülmüştür. DMF-T indeksi içinde incelenen çürük dışındaki, dolgu veya diş çekimi gibi ağız diş sağlığı hizmetlerinin kullanımını gösteren belirteçler, ağız-diş sağlığı hizmetine erişebilmeyi (coğrafi, finansal, sosyokültürel, organizasyonel bağlamda) gerektirir [30]. Tek başına diş çürüğü ise tedavi edilmemiş belirgin bir sağlık sorununu gösterir. Çürük varlığının anne eğitiminin yanında refah düzeyi ve babanın işinden de etkileniyor olması, erişilebilirliğin önündeki engellerden kaynaklanıyor olabilir. Bu durum "diş çürüğü varlığı"nı bir gösterge olarak sosyoekonomik parametrelerden daha etkilenir kılmaktadır. Bu bulgular ışığında; çürük varlığının ağız diş sağlığında sosyoekonomik eşitsizlikleri gösterme açısından DMF-T değerlerine göre daha başarılı bir gösterge olduğu görülmektedir. Doğan ve ark.'nın Türkiye genelinde yaptığı çalışmada çürük ve kayıp diş prevalansını kırsal bölgede, dolgulu diş prevalansını ise kentsel bölgede yaşayanlarda daha yüksek bulması bu kanıyı destekleyen bir bulgudur [6].

Çok yaygın bir sorun olan diş çürüklerinin hem oluşmasının engellenmesi hem de erken tanısı önemlidir. Erken dönemde saptanıp tedavi edilmesi, diş kayıplarını ve diş çürüğü ile ilişkili diğer hastalıkları önleyecektir. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu raporunda tedavi edici hizmet gereksinimini 12 yaş grubu için %46,5 olarak belirtilmektedir [12]. Ancak, bu sıklıkların sağlık eşitsizlikleri açısından da irdelenmeye gereksinimi vardır. Diş çürüklerinin sosyoekonomik eşitsizliklerle ilişkisinin aydınlatılması ve eşitsizliklerin yönü ve boyutunun tespit edilmesi, önleme politikalarında hedef gruplarının belirlenmesini sağlayacak müdahaleler için önemli ipuçlarını sunacaktır.

Sonuç olarak, okul sağlığı hizmetleri ve birinci basamak sağlık hizmetleri bu eşitsizlikleri gidermede önemli roller üstlenebilir. Okulda verilecek sağlık eğitimi ve kamu sağlık hizmetlerince sunulacak koruyucu ve tedavi edici ağız-diş sağlığı hizmetleri, çocukların sosyoekonomik farklılıklardan kaynaklanan sağlıksız bireysel uygulamalarını düzeltebilir, sağlığı koruyup geliştirebilir. Ağız-diş sağlığı hizmetleri birinci basamakta entegre bir yaklaşımla yürütülmelidir. Ağız-diş sağlığı hizmetlerinin koruyucu ve tedavi edici boyutlarının bu yaş grubundaki tüm çocukları hedeflemesi yanı sıra saptanan risk grupları için ağırlıklandırılan bir hizmet yaklaşımında planlanması gereklidir. Bu planlama içerisinde öğrencilere doğru diş fırçalama tekniklerini anlatan ve ağız diş sağlığı açısından anahtar mesajları içeren eğitimler yer alması önerilir.

TEŞEKKÜR

Çalışmada verilerin toplanması ve muayenelerin yapılmasına destek veren Ege Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik bölümü öğrencileri; Nagihan Kırcalı,

Tolga İşoğlu, Gülsüm Gizem Topal, Mehmet Can Atik, Betül Üner, Gözde Gençyiğit, Ayşenur Özdemirci, Buse Kök, Ergün Hakkı Girgin'e ve çalışmayı gerçekleştirdiğimiz okulların müdür, müdür yardımcıları ve öğretmenlerine teşekkürü bir borç biliriz.

KAYNAKLAR

1. Moynihan PJ. The role of diet and nutrition in the etiology and prevention of oral diseases. *Bull World Health Organ* 2005;83:694-9. PMid:16211161 PMCid:PMC2626331
2. The oral health atlas: Mapping a neglected global health issue. World Dental Federation, 2009. Available from: http://issuu.com/myriadeditions/docs/flipbook_oral_health?mode=window&pageNumber=2
3. Equity, social determinants and public health programmes. Edited by Erik Blas and Anand Sivasankara Kurup. World Health Organization 2010, Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563970_eng.pdf
4. Ayrancı Ü. Bir Grup İlkokul Öğrencisinde Diş Çürüğü Saptama Araştırması. *STED* 2005;14(3):50-4.
5. Splieth CH, Flessa S. Modelling life long costs of caries with and without fluorideuse. *Eur J Oral Sci* 2008;116:164-9. http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0722.2008.00524.x PMid:18353011
6. Doğan BG, Gökalp S. Türkiye'de diş çürüğü durumu ve tedavi gereksinimi 2004. *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* 2008;32:45-57.
7. Doğan BG. Temel ağız-diş sağlığı göstergeleri. *Toplum Hekimliği Bülteni* 2007;26:40-6.
8. Hosseinpoor AR, Itani L, Petersen PE. Socio-economic inequality in oral healthcare coverage: Results from the World Health Survey. *J Dent Res* 2012;91:275-81. http://dx.doi.org/10.1177/0022034511432341 PMid:22205634
9. Petersen P, Holst D. Utilization of health dental services. In: Disease prevention and oral health promotion: socio-dental sciences in action. Cohen L, Gift H (eds). Copenhagen: Munksgaard, 1995. p.341-86.
10. Mumcu G, Sur H, Yildirim C, Soylemez D, Atli H, Hayran O. Utilisation of dental services in Turkey: a cross-sectional survey. *Int Dent J* 2004;54:90-6. http://dx.doi.org/10.1111/j.1875-595X.2004.tb00261.x PMid:15119799
11. Kwan S, Petersen PE. Oral health: equity and social determinant. In: Equity, social determinants and public health programmes. Blas E, Kurup A (eds). Geneva: World Health Organization, 2010. p.159-76.
12. WHO. Oral health surveys. Basic methods. 3rd ed. Geneva, 1986. P.31-2.
13. World Health Survey home page Available from: http://www.who.int/healthinfo/survey/en/index.html
14. Boratav, K. İstanbul ve Anadolu'dan sınıf profilleri. İmge Kitapevi Yayınları, 2004. 2. Baskı.
15. Bagramian RA, Garcia-Godoy F, Volpe AR. The global increase in dental caries. A pending public health crisis. *Am J Dent* 2009;22(1):13-6.
16. Çalışkan D, Işık A, Yaşar F, Yıldırım N, Elhan A. Park sağlık ocağı bölgesindeki bir ilkokulda diş çürükleri ve etkili faktörler. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 1999;52(2):77-82.
17. Aydın N, İrgil E, Akış N, Pala K. Nilüfer Halk Sağlığı Eğitim Araştırma Bölgesinde dört ilköğretim okulundaki öğrencilerin sağlık durumlarının değerlendirilmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004;30(1):1-6.
18. Dincer B, Ozaslan M, Kavasoglu T. Socioeconomic development order of provinces and regions in Turkey. Ankara, 2003. State Planning Organization. PMCid:PMC203305
19. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırmaları (TNSA) 2008 verileri, TÜBİTAK kamu kurumları araştırma ve geliştirme projelerini destekleme programı, Ekim 2009 Yayın No:NEE-HÜ-09.01.
20. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Ağız diş sağlığı hizmetleri. Available from: www.thsk.gov.tr/tr/dosya/TSBS/agiz-ve-dis-sagligi-hizmetleri.doc.
21. Edelstein BL. The dental caries pandemic and disparities problem. *BMC Oral Health* 2006;15(6):2. http://dx.doi.org/10.1186/1472-6831-6-S1-S2 PMid:16934119 PMCid:PMC2147591
22. Moses J, Rangeeth BN, Gurunathan D. Prevalence of dental caries, socio-economic status and treatment needs among 5 to 15 year old school going children of Chidambaram. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2011;5(1):146-51.
23. Pakpour AH, Hidarnia A, Hajizadeh E, Kumar S, Harrison AP. The status of dental caries and related factors in a sample of Iranian adolescents. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011;16(6):822-7. http://dx.doi.org/10.4317/medoral.17074
24. Ravera E, Sanchez GA, Squassi AF, Bordoni N. Relationship between dental status and family, school and socioeconomic level. *Acta Odontol Latinoam* 2012;25(1):140-9. PMid:22928394
25. Gathecha G, Makokha A, Wanzala P, Omolo J, Smith P. Dental caries and oral health practices among 12 year old children in Nairobi West and Mathira West Districts, Kenya. *Pan Afr Med J* 2012;12:42. PMid:22891100 PMCid:PMC3415062
26. Bilgili Ş. Kliniğimize başvuran çocuklar ile ebeveynlerinin diş sağlığının değerlendirilmesi ve sosyo-demografik faktörlerle ilişkisinin araştırılması. Uzmanlık tezi, Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Şefliği İstanbul 2009.
27. Watt R, Sheiham A. Inequalities in oral health: a review of the evidence and recommendations for action. *Br Dent J* 1999;187(1):6-12. PMid:10452185
28. Armfield J. Socioeconomic inequalities in child oral health: a comparison of discrete and composite area-based measures. *Public Health Dent* 2007;67(2):119-25. http://dx.doi.org/10.1111/j.1752-7325.2007.00026.x
29. Delgado-Angulo EK, Hobdell MH, Bernabé E Poverty, social exclusion and dental caries of 12-year-old children: a cross-sectional study in Lima, Peru. *BMC Oral Health* 2009;9:16. http://dx.doi.org/10.1186/1472-6831-9-16 PMid:19583867 PMCid:PMC2713218
30. Starfield, B. Primary Care Balancing Health Needs, Services, and Technology Oxford University Press New York, 1998.

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2013; 3(2):105-109
doi:10.5222/buchd.2013.105

Deneysel Çalışma

Sisplatin uygulanan sıçanlarda nefrotoksisite ve kardiyotoksisitenin belirlenmesinde biyokimyasal belirteçler

Biochemical biomarkers for detection of nephrotoxicity and cardiotoxicity in cisplatin administered rats

Ayfer ÇOLAK[1], Burak TOPRAK[1], Hülya YALÇIN[1], Zekiye ALTUN[2], Gülden DİNİZ[3], Aybüke OLGUN[4], Osman YILMAZ[5], Safiye AKTAŞ[2]

[1]Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Kliniği, İzmir
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Temel Onkoloji Kliniği, İzmir
[3]Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İzmir
[4]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir
[5]Dokuz Eylül Üniveristesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Laboratuvar Hayvanları Bilimi, İzmir

ÖZET

Amaç: Sisplatin yaygın olarak kullanılan antikanserojen bir ilaçtır. Bu çalışmanın amacı, sisplatinin nefro ve kardiotoksisitesini saptamada kullanılacak biyokimyasal belirteçlerin araştırılmasıdır.
Yöntemler: Çalışma, ağırlıkları 200-300 g arasında değişen erişkin dişi Wistar-Albino şıçanlar üzerinde gerçekleştirildi. Sıçanlar sisplatin uygulanan grup I (n=5) ve kontrol grubu (n=6) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Birinci gruba intraperitoneal sisplatin (kümülatif doz 16 mg/kg), 2. gruba serum fizyolojik uygulandı. Tüm hayvanlar çalışmanın 14. günü sakrifiye edildi. Alınan kan örneklerinde BNP, Troponin I, CK-MB, üre ve kreatinin ölçümü yapıldı. Tüm örnekler analize kadar -80°C'de saklandı.
Bulgular: Sisplatin uygulanan sıçanlarda serum troponin I, üre ve kreatinin seviyesi kontrol grubuna göre belirgin derecede yüksek bulundu ve aralarında anlamlı fark saptandı.
Sonuç: Sisplatin tedavisine bağlı gelişen nefrotoksisitenin belirlenmesinde üre ve kreatinin düzeyleri, kardiyotoksitenin belirlenmesinde troponin I düzeyleri iyi bir belirteç olabilir.

Anahtar kelimeler: Sisplatin, BNP, troponin I, kardiyotoksite, sıçan

ABSTRACT

Objective: Cisplatin is a widely used anticancer drug. The aim of this study is to investigate biochemical biomarkers that can be used for identification of cisplatin cardiotoxicity and nephrotoxicity.
Methods: This study was conducted on female Wistar Albino rats weighing 200-300 g. Rats were seperated into two groups as cisplatin administered group (n=5) and the control group (n=6). Intraperitoneal cisplatin (cumulative dose 16 mg/kg) was administered to the first group and the second group received physiological serum. All rats were sacrificed on day 14 of the study. BNP, troponın I, CK MB, urea, creatinine levels were measured in rat blood samples. All blood samples were stored at -80°C until measurement.
Results: Troponın I, urea and creatinine concentrations of cisplatin administered rats were signicantly higher from those of the control rats.
Conclusion: Urea and creatinine values may be used for identification of cisplatin nephrotoxicity and troponın I may be a good biomarker for detection of cisplatin cardiotoxicity.

Key words: Cisplatin, BNP, troponın I, cardiotoxicity, rat

Alındığı tarih: 09.07.2013
Kabul tarihi: 11.07.2013

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

GİRİŞ

Sisplatin (CP) çocukluk çağı solid tümörlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılan, ağır metal olan platin (Pt) içeren antikanserojen bir ilaçtır. Sisplatin (cisdiamminedichloroplatinum, Cisplatin) DNA'nın ağır metal alkilleyicisidir. CP'in terapötik etkisi doz artışıyla belirgin şekilde artmaktadır [1]. Sisplatinin klinik kullanımı, oksidatif stres artımı ve apopitozis sonucu oluşan nefrotoksisite, kardiyotoksisite gibi yan etkiler nedeniyle sınırlanmıştır [1,2]. CP nefrotoksisitesinin hücresel mekanizması tam anlaşılamadığı için CP etkisi çeşitli hayvan modelleri üzerinde çalışılmıştır [3]. CP, DNA ile etkileşerek, zincir içi ve zincirler arası çapraz bağlar oluşturur ve oluşan DNA hasarı apoptozisi başlatır. Ayrıca birçok araştırmada nefrotoksisite patofizyolojisinde oksidatif stresin önemli olduğu gösterilmiştir [1,3].

Sisplatine bağlı kardiyotoksisite gelişmesinde hafif bulguların yanı sıra konjestif kalp yetmezliği, perikardit, kardiyomyopati gibi ağır bulgular olabilir [4-6]. Çalışmalarda CP'in insanlarda akut ve kronik kardiyotoksiteye neden olduğu bildirilmiştir [7]. Kardiyotoksisitenin patogenezinden, esas olarak serbest radikallerde ve lipid peroksidasyon ürünlerinde artış, antioksidan enzimlerde azalma sorumlu tutulmaktadır [8]. Özellikle çocukluk çağındaki kanser hastalarında uzun yaşam beklentisi nedeniyle, kanser ilaçlarının yapmış oldukları yan etkilerin erken saptanması önemli hale gelmiştir. Kardiyak hasarın saptanmasında kardiyak enzimlerin serum düzeylerinin ölçülmesi son yıllarda önem kazanmıştır. Kardiyak Troponin I (cTnI) ve T (cTnT) yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip miyokard hasarı belirleyicileridir [9,10]. cTnI miyokardda yüksek konsantrasyonda bulunan bir kontraktil protein olup, miyokardiyal zedelenmeden sonra, zedelenmenin yaygınlığı ile orantılı olarak kana salınır ve kanda uzun süre yüksek seviyede kalır. cTnT'ye oranla cTnI özgüllüğü daha yüksektir [11].

Ayrıca son yıllarda kardiyak hasarı belirlemede beyin natriüretik peptid (BNP) üzerine çalışmalar artış göstermektedir. BNP (Brain Natriuretik Peptid), ventrikul fonksiyonundaki değişikliklere hassas ve bu değişikliklerin spesifik belirleyicisi olan 32 aminoasit içeren ventikuler bir hormondur.Konjestif kalp yetmezliğinin tanısında önemli bir gösterge olarak kabul edilmektedir [12]. Sol ventrikül duvarındaki gerilme ve hacim yükü ile BNP sekresyonu uyarılır. Dolaşımdaki BNP'nin temel kaynağı kalp kası hücreleridir. Son zamanlarda kalpteki fibroblastların da BNP üretebildikleri gösterilmiştir [4]. CP uygulanmış hastalarda, serum B tipi natriüretik peptid (BNP) düzeylerinin kardiyak disfonksiyon için bir belirteç olabileceği ve patolojiyi erken dönemde gösterebileceği bildirilmektedir [13]. Bu çalışmada CP uygulanmış ratlarda erken dönemde nefrotoksisite ve kardiyotoksisite etkilerinin belirlenmesinde biyokimyasal parametrelerin yeri araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Her biri 6-8 haftalık, ortalama ağırlıkları 200-300 g olan, iç besleme yetiştirilen, 11 adet Wistar türü Albino suşu dişi sıçan Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı'ndan elde edildi. Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 02.04.2010 tarihinde Etik Kurul onayı alındı. Sıçanlar rastgele seçilerek 2 grup oluşturuldu. Grup I (n=5) sisplatin uygulanan sıçan grubu, Grup II (n=6) serum fizyolojik uygulanan sıçan grubu olarak belirlendi. Çalışmada kontrol grubuna 1.-7. gün gavaj ile 8.-13. gün her gün olmak üzere Serum fizyolojik (SF) intraperitoneal yolla verildi ve 14. gün sakrifikasyon gerçekleşti. Sisplatin grubuna SF 1-7 gün gavaj ile, 8.-10. gün arası intraperitoneal yolla verildi. Onbirinci gün Sisplatin (10 mg/5 m, IV solusyon, Farmar ilaç), kardiotoksik etki oluşturacak dozda (2 mg/ml konsantrasyonunda 16 mg/kg) intraperitoneal uygulandı ve 12.-13. gün SF intraperitoneal yolla verildi. Sisplatin ve eşdeğer hacimde serum fizyolojik uygulamalarından sonra, izlemin on dördüncü gününde sıçanlar feda edildi.

Kantitatif BNP, Troponin I (TnI-Ultra) ve CKMB serum düzeyleri ADVIA Centaur otoanalizöründe (BayerHealthCare LLC, Almanya) sandviç immün yöntemiyle ölçüldü. Serum üre, kreatinin düzeyleri Beckman Coulter AU 5800 analizöründe enzimatik yöntem ile değerlendirildi. Kit prospektüsünde duyarlılık ve ölçüm aralığı serum BNP düzeyi için 2.0-5.000 pg/mL, Tn I-Ultra için 0.006-50 ng/mL, CKMB için 0.18-300 ng/dL olarak belirtilmiştir.

İstatistiksel değerlendirmeler için Windows SPSS 15 programı kullanıldı. Grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi uygulandı.Sonuçlar median (minimum-maksimum) olarak verildi. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Sisplatin uygulanan grupda serum değerleri, Troponin I 8.06 ng/ml (0.035-35.71), üre 316.0 mg/dl (141-345.4) ve kreatinin 2,25 mg/dl (0.85-2.51) bulundu. Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak Troponin I, üre ve kreatininde anlamlı yükseklik saptandı (sırasıyla p=0.045, p=0.006, p=0.005). Sisplatin uygulanan grupta CK MB 5.38 ng/dL (3.32-8.58) ve BNP 4.76 pg/mL (2.27-7.14) olarak ölçüldü ve kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Fakat BNP ve CKMB değerleri ölçümü için kullanılan kitler human BNP ve CKMB ölçüm kiti olduğu ve ölçülen sonuçlar cihaz ölçüm aralığının altında saptandığı için değerlendirme dışı tutuldu.

Tablo 1. Kontrol ve sisplatin uygulanan ratların biyokimyasal belirteçleri.

	Kontrol (n=6)	Sisplatin(+) (n=5)	p
Troponin I (ng/ml)	0.023 (0.016-4.94)	0.15 (0.035-35.7)	0.045
Üre (mg/dl)	30.16 (27.0-34.5)	316.0 (141-345.4)	0.006
Kreatinin (mg/dl)	0.30 (0.13-0.40)	2.25 (0.85-2.51)	0.005
BNP (pg/ml)	2.24 (1.76-3.42)	5.7 (2.27-7.14)	değerlendirme dışı*
CK-MB (ng/ml)	2.35 (1.35-3.39)	3.88 (3.32-8.58)	değerlendirme dışı*

** Cihaz ölçüm aralığının altında sonuçlar.*

TARTIŞMA

Çocuklar, antikanserojen ilaçlara bağlı gelişen kardiyomiyopatiye, erişkinlere kıyasla daha duyarlıdır. Bunda yaşam beklentilerinin uzunluğu ve somatik büyümeye paralel olarak miyokard büyüme potansiyelinin gerçekleşememesi rol oynamaktadır [14]. Sisplatinin erken ve geç dönemde kardiyotoksisite etkisi olup, kardiyotoksisite tedavi kesiminden aylar veya yıllar sonra başlayabilmektedir. Bu nedenle, kardiyak etkilenmenin henüz klinik bulgular ortaya çıkmadan, hücresel düzeydeki myokard hasarı varlığında saptanabilmesi önemlidir. Bunun için invaziv olmayan sensitivite ve spesifitesi yüksek kardiyak troponinler, endotelin, natriüretik peptidler gibi biyokimyasal parametreler incelenmiş ve CP'nin uygulandığı tedavi protokollerinde serum düzeylerinin arttığı gösterilmiştir [13]. Çalışmamızda, ratlara kardiyotoksisite oluşturacak şekilde tek doz olarak verilen sisplatin uygulamasından üç gün sonra alınan kan örneklerinde Troponin I, CK-MB, BNP ve üre kreatinin düzeylerini yüksek saptadık.

Uygulanan sisplatin dozunda, sisplatin grubundaki 5 rat için de üre kreatinin yüksekliği ile kanıtlanan nefrotoksik etki görülmüştür. Çalışmamıza benzer şekilde sisplatin uygulanan ratlarda nefrotoksik ve kardiyotoksik etkinin incelendiği bir çalışmada troponin I, üre ve keratin yüksekliği gösterilmiştir [15].

Sisplatin toksik etkilerini farklı mekanizmalarla gösterebilmektedir. Sisplatin nefrotoksisitesinin en erken belirtisi protein sentezi inhibisyonudur. Ayrıca sisplatin redükte glutatyonun sülfhidril gruplarına bağlanıp, serbest oksijen radikalleri temizlenmesini azaltabilir. Sisplatin-Sülfhidril kompleksi hücre membran ve enzim fonksiyonlarına zarar verip, lipid peroksidasyonu ve mitokondriyel hasara neden olabilir [16,17]. Sisplatinin nefrotoksik etkisi proksimal tübül hücrelerinden seçici alımına bağlı olduğu düşünülmektedir. Sisplatin böbreğin diğer bölgelerinde de daha düşük oranda birikim gösterebilir. Proksimal tübül epitel hücrelerinin içindeki sisplatin konsantrasyonu ekstrasellüler konsantrasyonun 5 katı daha

yüksek bulunmuştur [1,18].

Sisplatinin nefrotoksisitesi üzerine çok sayıda çalışma mevcutken, kardiyotoksik etkisi üzerine yapılan çalışmalar yetersizdir. Çalışmamızda sisplatin grubundaki 5 ratın troponin I değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı artış görülmüştür. Aynı şekilde artış BNP ve CK-MB düzeylerinde görülmesine rağmen, değerlendirmeye alınamamıştır. Ölçülen BNP ve CK-MB düzeyleri saptanabilen en düşük değerlere yakın bulunmuş ve kullandığımız BNP ve CK-MB reaktiflerinin ratların örneklerini değerlendiremediği kanısına varılmıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları, ratlarda kardiyotoksik ve nefrotoksik belirteçleri incelerken doku ile ilişkisinin ortaya konmaması, kardiyotoksisite incelenmesinde elektrokardiyografi bulguları ile biyokimyasal belirteçlerin ilişkisinin değerlendirilememesi sayılabilir. Çalışmamızda sisplatin uygulanan ratlarda nefrotoksisite ve kardiyotoksisite etkilerini erken dönemde saptayabilmek için yalnızca biyokimyasal belirteçlerin incelenmiş olmasını eksikliğimiz olduğunu düşünüyoruz.

Kardiyak yan etkilerin geriye dönüşümsüz olması erken tespiti önemli kılmakta ve önleyici, destekleyici tedavi stratejileri için gerekmektedir. Kardiyotoksisitenin belirlenmesi için henüz kolay uygulanabilir, duyarlı, girişimsel olmayan ve sık yinelenebilen bir metot olmaması bu konudaki çalışmaların önemini korumaktadır. Çalışmamızda olduğu gibi kardiyak troponinin rutin kullanımını düşündüren güçlü kanıtlar gösterilmiştir [19]. Sisplatin kardiyotoksisitesini değerlendirmek için troponın I iyi bir belirteç olabilir. Antikanser tedavinin etkin olabilmesi için, kardiyotoksisite, nefrotoksisite ve diğer risk faktörlerinin erken tanınması önemini korumakta ve bu yan etkilerin erken saptanabilmesine yönelik ileriye dönük daha kapsamlı çalışmalar gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Sabuncuoğlu S, Özgüneş H. Sisplatin toksisitesi: Oksidatif stresin önemi ve antioksidanların etkisi. *Tıp Fakültesi Dergisi* 2010;73:3.
2. Demkow U, Stelmaszczyk-Emmel A. Cardiotoxicity of cisplatin-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer patients. *Respir Physiol Neurobiol* 2013;187(1):64-7. http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2013.03.013 PMid:23548823
3. Kanter M, Tarladaçalışır YT, Uuygun M. Cisplatin nefrotoksisitesinde E vitamininin koruyucu etkileri: Işık ve elektron mikroskopik çalışma. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2007;5(3):83-90.
4. Yağmurca M, Baş O, Şahin Ö, Nacar A et al. Ratlarda sisplatin ile indüklenmiş böbrek hasarına karşı melatonin ve gingko bilobanın koruyucu etkisi. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2007;8:29-34.
5. Aktürk E, Kurtoğlu E, Harputluoğlu H. Kanser ilaçlarının kardiyovasküler yan etkileri: Bu yan etkiler nasıl belirlenmeli, tedavi ve takip nasıl yapılmalı? *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2011;18(2):137-42.
6. El-Awady el-SE, Moustafa YM, Abo-Elmatty DM, Radwan. Cisplatin-induced cardiotoxicity: Mechanisms and cardioprotective strategies. *Eur J Pharmacol* 2011;650(1):335-41. http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.09.085 PMid:21034734
7. De LeonardisV, Neri B, Bacalli S, Cinelli P. Reduction of cardiac toxicity of anthracyc Lines by L-carnitine. *Int J Clin Pharmacol Res* 1985;5:137-42. PMid:3860480
8. Demir F, Narin F, Akgün H, Üzüm K, Saraymen R, Baykan A, Köklü E. Doksorubisin ile oluşturulmuş deneysel kardiyotoksisite üzerine melatoninin etkisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004;47:260-268.
9. Bertinchant JP, Polge A, Juan JM, et al. Evaluation of cardiac Troponin Iand T levels as markers of myocardial damage in doxorubicine-induced cardiomyopathy rats, and their relationship with echocardiographic and histological findigs. *Clinica Chim Acta* 2003;329:39-51. http://dx.doi.org/10.1016/S0009-8981(03)00013-5
10. Kısmet E, Varan A, Ayabakan C, et al. Serum Troponin T levels and Echocardiographic Evaluation in Children with Doxorubicine. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:220-224. http://dx.doi.org/10.1002/pbc.10368 PMid:14752858
11. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, et al. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotheraphy. *Ann of Oncology* 2002;13:710-715. http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdf170 PMid:12075738
12. Munagala VK, Burnett JC Jr, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol* 2004;29:707-69. http://dx.doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2004.07.002 PMid:15550914
13. Kısmet E, Demirkaya E, Yurttutan N, Berberoğlu S et al. Doksorubisin tedavisi uygulanan solid tümörlü çocuklarda serum BNP düzeyi. *Gülhane Tıp Dergisi* 2004;46(1):38-42.
14. Lipschultz SE, Rifai N, Sallan SE, et al. Predictive Value of Cardiac Troponin T in Pediatric Patients at Risk for Myocardial Injury. *American Heart Association* 1997;96:2641-2648.
15. Hussein A, Ahmed AA, Shouman SA, Sharawy S.Ameliorating effect of DL-α-lipoic acid against cisplatin-induced nephrotoxicity and cardiotoxicity in experimental animals. *Drug Discov Ther* 2012;6(3):147-56. PMid:22890205

16. Lau AH. Apoptosis induced by cisplatin nephrotoxic injury. *Kidney Int* 1999;56(4):1295-8. http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00687.x PMid:10504479
17. Kuhlmann MK, Burkhardt G, Köhler H. Insights into potential cellular mechanisms of cisplatin nephrotoxicity and their clinical application. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12(12):2478-80. http://dx.doi.org/10.1093/ndt/12.12.2478
18. Safirstein R, Miller P, Guttenplan JB. Uptake and metabolism of cisplatin by rat kidney. *Kidney Int* 1984;25(5):753-8. http://dx.doi.org/10.1038/ki.1984.86
19. Dolci A, Dominici R, Cardinale D, Sandri MT, Panteghini M. Biochemical markers for prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: systematic review of the literature and recommendations for use. *Am J Clin Pathol* 2008;130(5):688-95. http://dx.doi.org/10.1309/AJCPB66LRIIVMQDR PMid:18854260

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2013; 3(2):110-116
doi:10.5222/buchd.2013.110

Klinik Araştırma

Kronik Hepatit B hastalarında prekor/kor mutantlarının sıklığı

Frequency of precore/core mutants in chronic Hepatitis B cases

Sinem AKÇALI[1], Tamer ŞANLIDAĞ[1], Can BİÇMEN[2], Beril ÖZBAKKALOĞLU[1], Elçin AKDUMAN ALAŞEHİR[3]

[1]Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Manisa
[2]Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir
[3]Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Amaç: Son yıllarda viral replikasyon kaybı olmaksızın anti-HBe serokonversiyonu gösteren bazı kronik hepatit B hastalarından izole edilen Hepatit B Virus (HBV) Deoksiribo Nükleik Asit (DNA)'lerinin incelenmesi ile prekor/kor geni üzerindeki mutasyonların varlığı ortaya konmuştur. Bu çalışmada kronik hepatit B hastalarından elde edilen serum örneklerinde prekor/kor mutasyonlarının sıklığı araştırılmıştır.
Yöntemler: Bu amaçla seroloji laboratuvarına gelen anti-HBe ve HBV DNA pozitif 69, HBeAg ve HBV DNA pozitif 31 toplam 100 serum örneğinde, INNO-LIPA yöntemiyle prekor/kor mutasyonunun varlığı araştırılmıştır. İstatistiksel analizlerde SPSS 11,5 kullanılarak ki-kare ve varyans analizi testleri yapılmıştır.
Bulgular: Altmışsekiz örnekte prekor bölgesinde, 57 örnekte ise kor promoter bölgesinde mutasyon saptanmıştır. HBeAg pozitif 31 örneğin 11'inde (%35), anti-HBe pozitif 69 örneğin ise 57'sinde (%83) prekor bölgesinde; yine HBeAg pozitif 31 örneğin 10'unda (%32), anti-HBe pozitif 69 örneğin ise 47'sinde (%68) kor promoter bölgesinde mutasyon tesbit edilmiştir. Hem prekor hem de kor promoter mutasyonları anti-HBe pozitif olan grupta belirgin olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).
Sonuç: Sonuç olarak, çalışma grubumuzda prekor/kor mutasyonlarına sık olarak rastlandığından, kronik hepatit B hastalarında tanı ve tedavinin planlanması-izlenmesi aşamalarında bu mutasyonların varlığının araştırılmasının yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: HBeAg, Anti-HBe, HBV-DNA, prekor, kor, mutasyon

ABSTRACT

Objective: In recent years, the presence of precore/core region mutations were uncovered by the examination of Hepatitis B Virus (HBV) deoxyribonucleic acid (DNA) that is isolated from patient samples with anti-HBe seroconversion without viral replication loss. In this study, the frequency of precore/core mutations were investigated on serum samples obtained from chronic hepatitis B patients.
Methods: From a total of 100 samples 69 anti-HBe and HBV DNA positive, and 31 HBeAg and HBV DNA positive samples were analyzed in the study to determine the mutations with the INNO-LIPA method at the Serology laboratory. Statistical analyses were bone with, SPSS v11.5 and chi-square and variance analysis (ANOVA) tests were conducted.
Results: The precore mutations were detected in 68, while the core promoter mutations were present in 57 samples. Mutations were detected at the precore region in 11 out of 31 HBeAg positive (35%), and 57 out of 69 anti-HBe positive samples (83%). Likewise, the core promoter region was affected in 10 of 31 HBeAg (32%), and 47 out of 69 anti-HBe positive samples (68%). Both precore and core promoter mutations were substantially higher in the anti-HBe positive group ($p<0.05$).
Conclusion: As a result, since precore/core mutations were prevalent in samples obtained from the study group, it is our opinion that careful attention must be paid to such mutations during the diagnosis and treatment phases of chronic hepatitis B patients.

Key words: HBeAg, Anti-HBe, HBV-DNA, precore, core, mutation

Alındığı tarih: 06.02.2013
Kabul tarihi: 23.03.2013

Yazışma adresi: Doç. Dr. Sinem Akçalı, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Manisa
e-mail: sinemakcali@yahoo.com

GİRİŞ

Hepatit B virusu (HBV), dünyada 350 milyonu aşkın kişiyi enfekte etmesi, karaciğer sirozu ve karaciğer kanserine yol açabilmesi nedeniyle çok ciddi bir sağlık sorunudur. HBV'nin hangi mekanizmayla karaciğerde hasar yaptığı bilinmemektedir. Virusun sitopatik olmadığı, enfekte hepatositlere karşı gelişen immün yanıtın karaciğer hasarından sorumlu olduğu sanılmaktadır. Bu durumda konağın immün yanıtının etkinliği yanı sıra virusun antijenik yapısındaki, antijen ekspresyonu ve replikasyon kapasitesindeki değişiklikler de karaciğerde oluşan patolojide farklılıklara neden olabilir [1]. Virusa ait bu faktörler virusun genetik yapısındaki değişikliklerle yakından ilişkilidir. Bu nedenle HBV enfeksiyonlarının akut kendi kendini sınırlayan hepatitten, asemptomatik taşıyıcılık, fulminan hepatit, kronik hepatit ve karaciğer kanserine kadar değişen farklı klinik görünümlerinden virusun genomik değişikliklerinin sorumlu olup olmadığı hep merak edilmiştir. Moleküler biyolojik yöntemlerin gelişmesi virusun genomundaki değişikliklerin daha kolay ve daha geniş incelenmesine olanak sağlamıştır. Son on yılda HBV genetik değişiklikleri ve bunların hastalığın kliniği ile ilişkileri çok sayıda araştırmanın konusu olmuştur.

Kısmen çift sarmallı bir DNA virusu olan HBV, yaşam siklusu sırasında pregenomik Ribo Nükleik Asit (RNA)'dan revers transkripsiyonla DNA'ya dönüşür. Her ne kadar hızlı replikasyon yeteneğine sahip bir virus olarak bilinse de; revers transkriptaz enziminin ilk okuma yeteneğindeki zayıflık nedeni ile, bu aşamada nükleotid yerleşiminde yanlışlıklar meydana gelmekte ve sonuçta genom yapısında moleküler düzeyde küçük mutasyonel değişimler ortaya çıkmaktadır. Klinik seyir, tedavi ve korunma açısından önemli sorunlar yaratan bu duruma tahmin edilenden daha sık rastlanmaktadır. Enfekte bireylerde her yıl HBV'nin tek bir lokusunda 1.4-3.2x10-5 mutasyon olabileceği hesaplanmıştır. Aktif bağışık yanıt varlığına rağmen, virusta meydana gelen genetik değişiklikler mutant suşun hayatiyetini devam ettirmesine olanak sağlamakta, bu durum tanıda karışıklıklara, aşı çalışmalarında ise başarısızlıklara yol açmaktadır. Bu nedenlerle HBV mutantlarının önemi her geçen gün biraz daha artmaktadır [2].

Son yıllarda viral replikasyon kaybı olmaksızın anti-HBe serokonversiyonu gösteren bazı hastalardan izole edilen HBV DNA' ların incelenmesi ile prekor/kor geni üzerindeki mutasyonların varlığı ortaya konmuştur. Prekor/kor bölgesi mutasyonları HBV'nin ilk tespit edilen ve üzerinde en çok durulan mutasyonlarıdır.

Kronik HBV infeksiyonunun doğal seyrinde HBeAg viral replikasyonun bir göstergesi olarak kabul edilir. HBeAg'den anti HBe'ye serokonversiyon genellikle HBV replikasyonunun durması ve klinik remisyon ile eşzamanlıdır. Hâlbuki, bazı HBeAg negatif hastalarda viremi ve aktif karaciğer hastalığı devam etmektedir. Bu hastaların birçoğu HBeAg üretiminin azalması ya da durmasına neden olan çeşitli HBV formları ile infekte olmuşlardır. İnfeksiyöz virion üretiminin devam etmesine rağmen, HBeAg sentezinin olmadığı prekor bölge mutasyonları tanımlanmıştır [3]. Bunlardan en sık karşılaşılanı prekor bölgesinde prematür stop kodon oluşumuna neden olan 1896. nükleotitte görülen Guanin (G)-Adenin (A) değişikliğidir (A1896G) [4,5]. Yapılan çalışmalarda prekor mutantlarının HBeAg pozitif kronik HBV enfeksiyonlarında da görülebileceği gösterilmiştir [6]. Ancak bu grupta prekor mutasyonlarının önemi net değildir.

HBeAg negatif ve pozitif kronik HBV infeksiyonu olan hastalarda kor promoter bölgesinde başka mutasyonlar da tanımlanmış olup, bu mutasyonlar promoter messengerRNA (mRNA) transkripsiyonunu azaltıcı yönde regüle ederek HBeAg ekspresyonunun azalmasına neden olmaktadırlar [7-9]. Kor promoter mutasyonları çoğunlukla 1762. nükleotitte A-Timin (T) (A1762T) ve 1764. nükleotitte G-A (G1764A) değişikliği şeklindedir.

Bu çalışmada bölgemizdeki kronik hepatit B hastalarından elde edilen serum örneklerinde prekor/kor mutasyonlarının yaygınlığının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Serum örnekleri: Üniversitemiz Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Seroloji laboratuvarına gelen HBsAg ve HBV DNA pozitif 100 örnek geriye dönük olarak taranarak çalışmaya alındı.

Serolojik inceleme: Örnekler HBeAg ve anti-HBe açısından makroeliza yöntemiyle (AXYM, Abbott) test edildi.

Total serum DNA izolasyonu: Total DNA 200 μl serum örneğinden NucleoSpin DNA isolation kit (Biogene, Kimbolton, UK) kullanılarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda ekstrakte edildi.

Real-time PCR: Hastaların viral yük düzeyleri 7700 DNA sequencer [Perkin-Elmer (Applied Biosystems, Inc.)] kullanılarak florojenik real-time Polimerase Chain Reaction (PCR) yöntemiyle araştırıldı.

Prekor/kor mutasyonlarının araştırılması: Serum örnekleri prekor/kor mutasyonları varlığı açısından INNO-LIPA HBV prekor (Research prototype kit; Innogenetics NV, Ghent, Belgium) kiti ile araştırıldı. INNO-LiPA HBV prekor revers hibridizasyon temelli bir testtir. INNO-LiPA HBV prekor stipleri bir adet kahverengi marker çizgisi, 2 adet kontrol çizgisi ve 7 adet paralel prob çizgisi içerir. 200 μl serum örneğinden izole edilen DNA örnekleri 10 μl steril distile su ile dilüe edildi ve nested PCR ile amplifiye edildi. Basal kor promoter ve prekor bölgesinden çoğaltılan biotinlenmiş DNA materyali, membran-temelli striplere paralel çizgiler şeklinde immobilize edilmiş spesifik oligonükleotid problarla hibridize edildi [3]. Hibridizasyonun ardından, hibridize olmamış DNA yıkamayla uzaklaştırıldı, alkalin fosfatazla işaretlenmiş streptavidin eklendi ve bu strip üzerindeki hibridize olmuş olan biotinli örneklere bağlandı. Ardından kromojen eklenip inkübe edildi ve pozitif sonuçlar mor/kahverengi çizgiler şeklinde gözlendi.

İstatistiksel analizler

SPSS 11,5 kullanılarak ki-kare ve varyans analizi testleri yapıldı.

BULGULAR

Yüz örneğin 68'inde (%68) prekor bölgesinde, 57'sinde (%57) kor promoter bölgesinde mutasyon saptandı.

Prekor mutantları

Prekor bölgesinde 31 (%31) örnekte 1896. nükleotitte mutasyon saptanmadı (wild-type). Otuz altı (%36) örnek G1896A mutasyonuna, 32 (%32) örnek de wild-type ve variant sekansların her ikisinin de saptandığı mix tip mutasyona sahipti (Tablo 1). Prekor variantlar antiHBe pozitif örneklerde (%83), HBeAg pozitif örneklere göre (%35) daha sık olarak tespit edildi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Anti-HBe ve HBeAg pozitif örneklerde tek başına 1896 mutasyonu sırasıyla %51 ve %3, mix tip mutasyon %32 ve %32, wild-type sekans ise %16 ve %65 olarak saptandı. Anti-HBe pozitif bir örnek ise "tiplendirilemeyen" olarak belirlendi.

Tablo 1. INNO-LiPA prekor ile prekor ve kor mutantlarının sıklığı.

	Test edilen örnek sayısı		
Bölge ve variant	**HBeAg (+)**	**Anti-HBe (+)**	**Total**
PC (nt 1896)			
WT (G)	20	11	31
Variant (A)	1	35	36
WT+ Variant (G+A)	10	22	32
Untypeable	-	1	1
TOTAL	31	69	10
CP (nt1762 ve nt 1764)			
WT (AG)	21	16	37
Dual variant (TA)	2	28	30
Single variant (AT)	-	2	2
Single variant (AA)	2	10	12
Mixed (AG+TA)	2	4	6
Mixed (AG+AA)	-	2	2
Mixed (AG+AT)	3	-	3
Mixed (WT+AA+TA)	-	1	1
Mixed (WT+AA+AT)	1	-	1
Indeterminate	-	2	2
Untypeable	-	4	4
TOTAL	31	69	100

Kor mutantları

Kor bölgesinde, INNO-LiPA HBV prekor testiyle

37 örnekte (%37) wild-type sekans (A1762/G1764), 30 örnekte (%30) klasik dual mutasyon (A1762T, G1764A), 2 örnekte (%2) 1764T tekli mutasyonu, 12 örnekte (%10) 1764A tekli mutasyonu, 6 örnekte (%6) wild-type ve klasik dual mutasyonun birlikteliği, 2 örnekte (%2) wild-type ve 1764A tekli mutasyonu birlikteliği, 3 örnekte (%3) wild-type ve 1764T tekli mutasyonu birlikteliği, 1 örnekte (%1) wild-type, 1764A ve klasik dual mutasyonun birlikteliği, 1 örnekte (%1) wild-type, 1764A ve 1764T tekli mutasyonu birlikteliği, 2 örnekte (%2) belirsiz sonuç saptandı. Anti-HBe pozitif 4 örnek "tiplendirilemeyen" olarak belirlendi.

Klasik dual mutasyon HBeAg pozitiflerde %6, anti-HBe pozitiflerde %41 oranlarında saptanırken, kor mutantlarının anti-HBe pozitif örneklerde sıklığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

HBV DNA düzeyleri

HBV DNA düzeyleri prekor ve kor promoter bölgelerinin her ikisinde de mutasyon bulunan hastalarda, tek başına prekor ya da kor mutasyonu olan ve hiçbir mutasyon saptanmayan hastalara oranla istatistiksel olarak belirgin olarak düşük tespit edildi ($p<0,05$).

TARTIŞMA

HBV'nin ilk belirlenen ve üzerinde en çok durulan mutasyonları prekor/kor bölgesinde yerleşen mutasyonlardır. Prekor bölgesinde görülen en önemli mutasyon HBeAg'nin üretilememesi ile karakterize olan stop kodon oluşumudur. Prekor stop kodon mutasyonu ilk başlarda ağır karaciğer hastalığı olanlarda ve fulminan hepatitli hastalarda tespit edilmiştir [4]. Ancak, bunun ardından yapılan geniş araştırmalarda stop kodon mutantının asemptomatik taşıyıcılarda da tespit edildiği gösterilmiştir [5]. HBeAg hepatositlerin yüzeyinde sitotoksik T hücrelerinin yanıt geliştirdiği en önemli antijenik yapılardan biridir ve bu antijenin yokluğu virusun immün sistemden kaçmasına ve infeksiyonun devamlılığına neden olmaktadır [6]. Bugün için henüz hastalığın kliniği ile HBeAg (-) mutantların ilişkisi tam olarak anlaşılamamıştır. Olasılıkla HBeAg'inin immün hedef antijen olma özelliği ile immün tolerojen olma özelliği arasındaki denge hastalığın aktivitesini belirlemektedir.

Prekor stop kodon mutasyonlarına Akdeniz çevresi ülkelerde ve Uzakdoğuda daha fazla rastlanmaktadır. Bunun nedeni HBV genotiplerinin farklı coğrafi dağılımıdır. Prekor stop kodon mutasyonu ancak virus genomunun 1858. nükleotidinde T bulunan genotiplerde (genotip C ve D) meydana gelebilmektedir. Hâlbuki aynı numaralı nükleotidde sitozin (C) bulunduran genotip A'da C1858T mutasyonu olmadıkça hiçbir zaman stop kodon mutasyonu meydana gelmemektedir [10,11]. Bu moleküler yapısal özellik nedeniyle stop kodon mutantları dünyanın bazı bölgelerinde daha sık görülmektedir.

Bu araştırmada çalışma grubunun %68'inde prekor mutasyonları, %57'sinde kor promoter mutasyonları belirlenmiştir.

HBeAg pozitif örneklerin %35'inde prekor bölgesinde, %32'sinde kor promoter bölgesinde mutasyon saptanırken, anti-HBe pozitif örneklerin %83'ünde prekor bölgesinde, %68'inde ise kor promoter bölgesinde mutasyon saptanmıştır. HBeAg pozitif grupta %35 olan prekor mutasyon sıklığının, anti HBe pozitif grupta %83'e ulaşması, bu mutasyonun antiHBe serokonversiyonunundan sonra HBV replikasyonunun ve karaciğer hastalığının aktivitesinin devam etmesi ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Ülkemizde bu konu ile yapılan çalışmalar sayıca oldukça az olup, Bozdayı ve ark. [12] HBe pozitif hastalarda %15, anti-HBe pozitif hastalarda %85 oranında prekor stop mutasyonu varlığını bildirmiştir. Yine Özgenç ve ark. [13] 44 kronik HBV hastasında prekor mutasyonlarını HBe pozitif grupta %55, anti-HBe pozitif grupta %46 olarak tespit etmiştir. Arslan ve ark. [14] ise anti-HBe pozitif 51 hastanın hiçbirinde prekor ve kor promoter bölgesinde mutasyon saptamamıştır.

Ülkemiz dışında dünyada yapılan diğer çalışma sonuçlarına baktığımızda Tunus'tan Ayed ve ark.'nın

[15] çalışmasında, HBeAg pozitif örneklerde prekor mutasyonlarının oranı %88, anti HBe pozitif örneklerde %94 iken, kor promoter mutasyonları aynı sırayla %18 ve %65 olarak bildirilmiştir. Pakistan' daki bir diğer çalışma sonucuna göre prekor mutasyonları HBeAg pozitif örneklerde %18, anti HBe pozitif örneklerde %31 iken, kor promoter mutasyonlarında bu oran aynı sırayla %21 ve %52 olarak tespit edilmiştir [16]. Meksika' da yapılan başka bir araştırmada, olguların HBeAg, anti HBe ve HBV DNA düzeylerine bakılmaksızın HBsAg ve HBV DNA pozitif örneklerin %12'sinde prekor, %2'sinde de kor promoter mutasyonları saptanmıştır [17]. Oranlar arasındaki bu farklılıklar yalnızca araştırmaların yapıldığı bölgelerden kaynaklanan farklılıklardan değil, aynı ülkede birden fazla genotipin görülebilmesi ve bu farklı izolatlarla çalışmaların yürütülmüş olmasına da bağlanmaktadır [15]. Örneğin, genotip A ve D'nin baskın olarak görüldüğü İspanya'da HBeAg negatif olgularda prekor mutantların sıklığı %65.3'iken, genotip B ve C'nin yaygın olduğu Çin' de A1896 mutantlarının oranı daha yüksektir [18,19].

Diğer taraftan İsrail'den Tur-Kaspa'nın [20], ülkemizden Bozdayı'nın [12] ve Japonya'dan Okamoto'nun [21] çalışmalarında HBeAg negatif olgularda yalnızca prekor mutantları saptanırken, Yunanistan'dan Carman'ın [5], Kore'den Ayed'in [15] araştırmalarında ise olguların çoğunda mutant ve mikst viral suşların birlikte bulunduğu bildirilmektedir. Bizim araştırmamızda da HBeAg negatif, anti HBe pozitif grupta prekor mutantları olguların %50'sinde saptanırken, %32'sinde mikst tip (mutant+wild type) belirlenmiştir.

Yine araştırmamızda mutant suşlarla enfekte hastaların viral yük düzeyleri mutant olmayanlarla enfekte olanlara göre daha düşük olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu sonuç özellikle prekor mutasyonlarının düşük düzey HBV DNA düzeyleri ile birlikte olduğunu destekleyen başka araştırmalarda da vurgulanmaktadır [22,23].

Mutantların hastalığın tedavi yanıtıyla ilişkisi çeşitli araştırmalarda araştırılmış ve ilk alınan sonuçlar mutantların interferona yanıtının daha kötü olduğu yönünde olmuştur [6]. Ancak daha sonraki çalışmalarda, tedavi sonu yanıt açısından mutantlarla wild tip infeksiyonları arasında fark olmadığı savunulmaktadır. Fakat mutant virus infeksiyonlarında nüks oranı çok daha yüksek bulunmaktadır. Bunlara karşın özellikle Uzakdoğuda mutant virus enfeksiyonlarında kalıcı yanıt oranının yüksek olduğuna dair yayınlar vardır. Bu yayınlarda mutant virusla olan infeksiyonlarda tedavi sonu yanıtın wild tiple olan infeksiyonlardan çok daha iyi olduğu vurgulanmaktadır [24]. Aslında mutantların farklı genotiplerde farklı oranlarda bulunması, yapılan araştırmaların çoğunda bu hasta gruplarının genotip ilişkili olarak değerlendirilmesine yol açmıştır. Tedavi uygulanan hastalarda mutasyonların yanı sıra konağın immün durumu, karaciğer hasarının derecesi gibi diğer pek çok faktörün de tedavi yanıtını etkilediğinin dikkate alınması ve birlikte değerlendirilmesi gerektiği belirtilmektedir [25].

Prekor stop kodon mutantlarıyla enfekte sirozlu hastalarda karaciğer transplantasyonu sonrası hepatit B rekürrensinin ve buna bağlı graft kaybı wild tiple enfekte olanlara göre daha fazla görüldüğü bildirilmiştir [26]. Ayrıca yine kronik hepatit B infeksiyonlarında bazen karşımıza çıkan ekstrahepatik belirtiler ile prekor mutantları arasında ilişki olduğu da gösterilmiştir [27].

Günümüzde kronik hepatit B tedavisinde nükleozid analoglarının, özellikle lamivudinin yoğun olarak kullanılması nedeniyle mutant virusla enfekte hastaların lamivudin tedavisine yanıtlarının farklı olup olmadığı da araştırılmıştır. Yapılan bir çalışmada lamivudin ile tedavi edilen 60 HBeAg(-) hastanın %63'ünde 24 haftada tam cevap elde edildiği ve bir yılda hastaların %60'ında Knodell skoruna göre en az 2 puan histolojik iyileşme sağlandığı bildirilmiştir [28].

Sonuç olarak, çalışma grubumuzda prekor/kor mutasyonlarına sık olarak rastlanmıştır. Ülkemizde bu konuda yapılan çalışmaların sayıca az olduğu düşünüldüğünde kronik hepatit B hastalarında tanı ve tedavinin planlanması-izlenmesi aşamalarında bu mutasyonların varlığının araştırılmasının yararlı olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Stuyver L, De Gendt S, Cadranel JF, Van Geyt C, Van Reybroeck G, Dorent R, et al. Three cases of severe subfulminant hepatitis in heart-transplanted patients after nosocomial transmission of a mutant hepatitis B virus. *Hepatology* 1999;29:1876-83. http://dx.doi.org/10.1002/hep.510290614 PMid:10347133
2. Kıyan M. Hepatit B virusu. S: 86-120. Kılıçturgay K, Badur S (editörler). Viral Hepatit 2001. 2000, 1. baskı. Deniz Ofset, İstanbul.
3. Scaglioni PP, Melegari M, Wands JR. Biological properties of hepatitis B virus genomes with mutations in the precore promoter and precore open reading frame. *Virology* 1997;233:374-81. http://dx.doi.org/10.1006/viro.1997.8594 PMid:9217060
4. Brunetto MR, Giarin MM, Oliveri F, Chiaberge E, Baldi M, Alfarano A, et al. Wild-type and e-antigen minus hepatitis B viruses and course of chronic hepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:4186-90. http://dx.doi.org/10.1073/pnas.88.10.4186 PMid:2034663 PMCid:PMC51623
5. Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S, Karayiannis P, McGarvey MJ, Makris A, et al. Mutation preventing formation of hepatitis Be antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet* 1989;9:588-91. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(89)90713-7
6. Brunetto MR, Giarin M, Saracco G, Oliveri F, Calvo P, Capra G, et al. Hepatitis B virus unable to secrete e antigen and response to interferon in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1993;105:845-50. PMid:7689519
7. Buckwold VE, Xu Z, Chen M, Yen TS, Ou JH. Effects of a naturally occurring mutation in the hepatitis B virus basal core promoter on precore gene expression and viral replication. *J Virol* 1996;70:5845-51. PMid:8709203 PMCid:PMC190601
8. Chu CJ, Keeffe EB, Han SH, Perrillo RP, Min AD, Soldevila-Pico C, et al. Prevalence of HBV precore/core promoter variants in the united States. *Hepatology* 2003;38:619-28. http://dx.doi.org/10.1053/jhep.2003.50352 PMid:12939588
9. Chan HL, Hussain M, Lok AS. Different hepatitis B virus genotypes are associated with different mutations in core promoter and precore regions during Be antigen seroconversion. *Hepatology* 1999;29:976-84. http://dx.doi.org/10.1002/hep.510290352 PMid:10051506
10. Li JS, Tong SP, Wen YM, Vitvitski L, Zhang Q, Trépo C. Hepatitis B virus genotype A rarely circulates as an HBe-minus mutant: possible contribution of a single nucleotide in the precore region. *J Virol* 1993;67:5402-10. PMid:8350403 PMCid:PMC237941
11. Rodriguez-Frias F, Buti M, Jardi R, Cotrina M, Viladomiu L, Esteban R, et al. Hepatitis B virus infection: precore mutants and its relation to viral genotypes and core mutations. *Hepatology* 1995;22:1641-7. http://dx.doi.org/10.1002/hep.1840220605 PMid:7489968
12. Bozdayi AM, Bozkaya H, Turkyilmaz A, Aslan N, Verdi H, Kence A, et al. Polymorphism of precore region of hepatitis B virus DNA among patients with chronic HBV infection in Turkey. *Infection* 1999;27:357-60. http://dx.doi.org/10.1007/s150100050043 PMid:10624597
13. Ozgenc O, Ozacar T, Erensoy S, İnan N, Ari A, Kuruuzum Z, et al. Clinical significance of basal core promoter and precore mutations in chronic hepatitis B. *Hepatogastroenterology* 2007;54:2319-23. PMid:18265656
14. Arslan U, Tuncer İ, Fındık D, Ural O. HBeAg negatif, anti-HBe pozitif kronik hepatit B olgularında prekor/kor bölge mutasyonlarının ve genotip dağılımlarının değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi* 2008;22:123-129.
15. Ayed K, Gorgi Y, Ayed-Jendoubi S, Aouadi H, Sfar I, Najjar T, et al. Hepatitis B virus genotypes and precore/core-promoter mutations in Tunisian patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Infect* 2007;54:291-7. http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2006.05.013 PMid:16911832
16. Abbas Z, Muzaffar R, Siddiqui A, Naqvi SA, Rizvi SA. Genetic variability in the precore and core promoter regions of hepatitis B virus strains in Karachi. *BMC Gastroenterol* 2006;24(6):20-6. http://dx.doi.org/10.1186/1471-230X-6-20 PMid:16863587 PMCid:PMC1544342
17. Alvarado-Esquivel C, Sablon E, Conde-González CJ, Juárez-Figueroa L, Ruiz-Maya L, Aguilar-Benavides S. Molecular analysis of hepatitis B virus isolates in Mexico: predominant circulation of hepatitis B virus genotype H. *World J Gastroenterol* 2006;12:6540-5. PMid:17072988
18. Jardi R, Rodriguez F, Buti M, Costa X, Valdes A, Allende H, et al. Mutations in the basic core promoter region of hepatitis B virus. Relationship with precore variants and HBV genotypes in a Spanish population of HBV carriers. *J Hepatol* 2004;40:507-14. http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2003.11.015 PMid:15123367
19. Honda A, Yokosuka O, Ehata T, Tagawa M, Imazeki F, Saisho H. Detection of mutations in the enhancer 2/core promoter region of hepatitis B virus in patients with chronic hepatitis B virus infection: Comparison with mutations in precore and core regions in relation to clinical status. *J Med Virol* 1999;57:337-44. http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096-9071(199904)57:4<337::AID-JMV2>3.0.CO;2-L
20. Tur-Kaspa R, Klein A, Aharonson S. Hepatitis B virus precore mutants are identical in carriers from various ethnic origins and are associated with a range of liver disease seventy. *Hepatology* 1992;16:1338-42. http://dx.doi.org/10.1002/hep.1840160606 PMid:1446889
21. Okamoto H, Yotsumoto S, Akahane Y, Yamanaka T, Miyazaki Y, Sugai Y, et al. Hepatitis B viruses with precore region defects prevails in persistently infected hosts along with seroconversion to the antibody against e antigen. *J Virol* 1990;64:1298-1303. PMid:2304145 PMCid:PMC249247
22. Kurosaki M, Enomoto N, Asahina Y, Sakuma I, Ikeda T, Tozuka S, et al. Mutations in the core promoter region of hepatitis B virus in patients with chronic hepatitis *B J Med Virol* 1996;49:115-23. http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096-9071(199606)49:2<115::AID-JMV8>3.0.CO;2-8

23. Lindh M, Hannoun C, Dhillon AP, Norkrans G, Horal P. Core promoter mutations and genotypes in relation to viral replication and liver damage in East Asian hepatitis B virus carriers. *J Infect Dis* 1999;179:775-82. http://dx.doi.org/10.1086/314688 PMid:10068571
24. Aikawa T, Kanai K, Kako M, Kawasaki T, Hino K, Iwabuchi S, et al. Interferon-alpha 2a for chronic hepatitis B with e antigen or antibody:comparable antiviral effects on wild-type virus and precore mutant. *J Viral Hepat* 1995;2:243-50. http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2893.1995.tb00036.x PMid:8745316
25. Aygen B. Kronik B hepatitinde tedavi yanıtını etkileyen faktörler, s:34-36. Klinik XII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongre kitabında, 2005.
26. Angus PW, Locarnini SA, McCaughan GW, Jones RM, McMillan JS, Bowden DS. Hepatitis B virus precore mutant infection is associated with severe recurrent disease after liver transplantation. *Hepatology* 1995;21:14-8. http://dx.doi.org/10.1002/hep.1840210104 PMid:7806147
27. Lohr H, Goergen B, Weber W, Godderz W, Meyer zum Buschenfelde KH, Gerken G. Mixed cryoglobulinemia type II in chronic hepatitis B associated with HBe-minus HBV mutant: cellular immune reactions and response to interferon treatment. *J Med Virol* 1994;44:330-5. http://dx.doi.org/10.1002/jmv.1890440404 PMid:7897364
28. Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, Heathcote J, Buti M, Goldin RD, et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. Lamivudine Precore Mutant Study Group. *Hepatology* 1999;29:889-96. http://dx.doi.org/10.1002/hep.510290321 PMid:10051494

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2013; 3(2):117-120
doi:10.5222/buchd.2013.117

Klinik Araştırma

Yenidoğanlarda görülen transfüzyon reaksiyonları

Transfusion reactions in neonates

Ayşen TÜREDİ YILDIRIM[1], Yeşim OYMAK[1], Yöntem YAMAN[1], Füsun ATLIHAN[2], Ferah GENEL[2], Yüce AYHAN[3], Gülcihan ÖZEK[1], Özgür Umaç CARTI[1], Burçak TATLI GÜNEŞ[1], Hafize SARIHAN[4]

[1]Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematolojisi Bölümü, İzmir
[2]Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, İzmir
[3]Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Bölümü, İzmir
[4]Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kan Bankası Hemşiresi, İzmir

ÖZET

Amaç: Son yıllarda yenidoğan ünitelerinin bakım koşullarında gerçekleşen iyileşme, transfüzyona gereksinim duyulan yenidoğanların sıklığının artmasına neden olmuştur. Yenidoğanlarda neonatal alloimmun hemolitik reaksiyonlarda ABO ve Rh uygunsuzlukları daha fazla saptanmasına karşın, minör kan grup ve Rh subgrup uygunsuzluğu da görülebilir. Bu çalışmada yenidoğanlardaki transfüzyon reaksiyonlarının dağılımının ve sıklığının araştırılması amaçlandı.
Yöntemler: Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi'nde Temmuz 2006-Haziran 2009 tarihleri arasında gelişen transfüzyon reaksiyonları, transfüzyon reaksiyon formları taranarak, retrospektif olarak değerlendirildi.
Bulgular: Bu tarihler arasında toplam 31.486 ürün kullanıldı. Bunlardan 107'sinde (%0,3) transfüzyon reaksiyonu görüldü. En sık reaksiyon gelişen kan ürünü taze donmuş plazma, en sık gelişen reaksiyon ise alerjik reaksiyonlardı. Yenidoğanlarda kullanılan 7544 ürünün beşinde (%0,06) reaksiyon gözlendi. Bu reaksiyonların biri alerjik reaksiyon, dördü hemolitik reaksiyon şeklindeydi. Beş reaksiyon da eritrosit süspansiyonuyla oluşmuştu. Bu reaksiyonların hiçbirinde ABO ve Rh kan grup uygunsuzluğu yoktu ve çapraz karşılaştırmalar uygundu. Çalışma retrospektif olduğu için subgruplar bakılamadı.
Sonuç: Yenidoğanlarda transfüzyon reaksiyonları diğer yaş gruplarındaki çocuklara göre daha az bulundu. Yenidoğan döneminde antikor yanıtının yetersiz olmasının, transfüzyon reaksiyonlarının az görülmesin nedeni olabileceği düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Transfüzyon, yenidoğan, transfüzyon reaksiyonu

ABSTRACT

Objective: The improvement of the conditions in the neonatal intensive care units in recent years has resulted in an increase in the number of newborns that require blood product transfusions. While the neonatal alloimmune hemolytic reactions are more commonly resulted from ABO and Rh incompatibility. Minor blood group antigen and Rh subgroup disparity may also cause these reactions. In this study, we aimed to investigate the frequency and distribution of transfusion reactions in neonates.
Methods: The transfusion reactions that were encountered at Dr. Behcet Uz Children's Hospital from July 2006 thru June 2009 were retrospectively studied by reviewing the transfusion reaction forms.
Results: Total of 31486 blood product transfusions were given, of which, 107 (0.3%) transfusion reactions were observed during the study period Fresh frozen plasma was the most common reason. Majority of the reactions were allergic. Transfusion reactions were observed in 5 of 7544 blood products transfused in newborns (0.06%), one of which was allergic reaction and the four were hemolytic reactions. In all five transfusions, the transfused product was packed red blood cells. There was no ABO or Rh incompability present in neither of the transfusions and the cross match was compatible. The subgroup antigens could not be identified, as the study had a retrospective design.
Conclusion: The frequency of the transfusion reactions in newborns was less than that observed in children in other age groups. Inadequate antibody response during the newborn period is believed to be the reason for this lower frequency.

Key words: Transfusion, newborn, transfusion reaction

Alındığı tarih: 10.12.2012
Kabul tarihi: 28.12.2012

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Ayşen Türedi Yıldırım, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematolojisi Bölümü, İzmir
e-mail: aysen_turedi@hotmail.com

GİRİŞ

Kan ve kan komponentlerinin infüzyonuna bağlı oluşan her türlü yan etki transfüzyon reaksiyonu olarak isimlendirilir. Transfüzyona bağlı gelişen yan etkilerin sıklığı %1 ile %6 arasında değişmektedir. Sık ve fazla sayıda transfüzyon almak zorunda kalan hematoloji-onkoloji hastalarında bu oran %10 düzeylerine kadar çıkabilmektedir. Oluşan yan etkilerin önemli bir bölümü hafif ve orta şiddetteyken, transfüzyon sonrası yaşamı tehdit eden, ölümle sonuçlanan komplikasyonlar da görülebilmektedir. Gelişmiş ülkelerde transfüzyona bağlı akut ölüm oranları yüz binde 1-2 olarak bildirilmektedir [1]. Yenidoğan yoğun bakım koşullarındaki son gelişmeler hasta yenidoğanlarda kan transfüzyon gereksiniminde ve bu ürünlerin kullanımına bağlı gelişen reaksiyonların farkındalığında artış ile sonuçlanmıştır. Kan ürünlerinin uzun vadede yenidoğanların immun sistemi üzerindeki etkileri açık değildir. Bununla birlikte yenidoğan immun sisteminin yeterince gelişmemiş olmasından kaynaklanan azalmış immun yanıt, transfüzyon reaksiyonlarının az görülmesinin nedeni olabilir [2].

Bu çalışmanın amacı yenidoğanlarda görülen transfüzyon reaksiyonlarını yenidoğandan döneminden sonra görülen transfüzyon reaksiyonları ile karşılaştırmak ve aralarındaki farklılıkları değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi'nde Temmuz 2006-Haziran 2009 tarihleri arasında gelişen transfüzyon reaksiyonları, transfüzyon reaksiyon formları taranarak, retrospektif olarak değerlendirildi. Transfüzyonların tamamı lökosit filtresi kullanılarak yapıldı. Yenidoğan bebeklerin ve immunsupresif hastaların kanı 3500 cGy dozda ışınlandıktan sonra verildi.

BULGULAR

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi'nde Temmuz 2006-Haziran 2009 tarihleri arasında 23942'si yenidoğan sonrası dönemde, 7544'ü yenidoğan döneminde olmak üzere toplam 31.486 adet kan ürünü kullanıldı. Toplam 107 transfüzyon reaksiyonu (%0,3) görüldü. Yenidoğan sonrası dönemde kullanılan 23942 ürünün 11952'si eritrosit süspansiyonu, 8521'i taze donmuş plazma (TDP), 2185'i aferez trombosit, 1111'i trombosit süspansiyonu ve 173'ü tam kandı ve bu ürünlere karşı 102 (%0,4) transfüzyon reaksiyonu görüldü. En sık reaksiyon gelişen kan ürünü taze donmuş plazma, en sık gelişen reaksiyon ise alerjik reaksiyonlardı. Yenidoğanlarda kullanılan 7544 ürünün 3273'ü eritrosit süspansiyonu, 3280'i TDP, 180'i aferez trombosit, 666'sı trombosit süspansiyonu ve 145'i tam kandı. Yenidoğanlarda beş transfüzyon reaksiyonu (%0,06) görüldü. Bunların biri alerjik reaksiyon, dördü akut hemolitik reaksiyon şeklindeydi. Bu reaksiyonların tamamı eritrosit süspansiyonuna karşıydı. Yenidoğan döneminde 145 tam kan ürünü kan değişimi amaçlı kullanıldı Tam kana karşı yenidoğanlarda ve yenidoğan sonrası dönemde herhangi bir transfüzyon reaksiyonu görülmedi. Yenidoğan ve sonrası dönemde kan ürünlerine karşı gelişen transfüzyon reaksiyonları Tablo 1'de görülmektedir. Bu reaksiyonların hiçbirinde kan grup uygunsuzluğu ve çapraz karşılaştırma uygunsuzluğu yoktu. Çalışma retrospektif olduğu için subgruplar bakılamadı.

Tablo 1. Kan ürünlerine karşı gelişen transfüzyon reaksiyonları.

	Eritrosit Süspansiyonu		Taze Donmuş Plazma		Aferez trombosit		Trombosit Süspansiyonu		Tam Kan		Toplam Reaksiyon	
Yaş	< 1 ay	>1ay	< 1 ay	>1ay	< 1 ay	>1ay	< 1 ay	>1ay	< 1 ay	>1ay	< 1 ay	>1ay
Transfüzyon sayısı	3273	11952	3280	8521	180	2185	666	1111	145	173	7544	23942
Alerjik reaksiyonlar	1	23	0	38	0	19	0	1	0	0	1	81
Hemolitik reaksiyon	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0
Febril non hemolitik reaksiyon	0	8	0	5	0	5	0	1	0	0	0	19
Anaflaksi	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2
Toplam reaksiyon	5	32	0	43	0	25	0	2	0	0	5	102

TARTIŞMA

Kan ürünleri alıcıların %10 kadarında istenmeyen etkilere neden olabilir. Bu nedenle kan transfüzyonu kararı verilirken öngörülen yararların risklerden fazla olması gerekir. Kan transfüzyon reaksiyonları ortaya çıkış zamanına göre akut ve geç transfüzyon reaksiyonları olarak iki gruba ayrılır. Akut transfüzyon reaksiyonları transfüzyon sırasında veya transfüzyonu izleyen 24 saat içerisinde izlenen yan etkiler olarak tanımlanır. Basit ürtiker ve cilt döküntülerinden anaflaktik şoka kadar olabilen alerjik reaksiyonlar, hemolitik olmayan febril reaksiyonlar, akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu, transfüzyona bağlı akciğer hasarı, bakteriyel kontaminasyon, dolaşım yüklenmesi, hipotansif reaksiyon gibi reaksiyonlar akut transfüzyon reaksiyonlarındandır. Ayrıca beklemiş kan verilmesi sonucu gelişen hiperkalemi, hipokalsemi gibi metabolik sorunlar, fazla miktarda eritrosit veya tam kan verilmesine bağlı koagulasyon faktörlerinde ve trombositlerde dilüsyonel azalmanın neden olduğu kanamaya eğilim ve çok miktarda soğuk kan veya kan ürününün transfüzyonu sonucu görülen vücut ısısında düşme de akut transfüzyon reaksiyonu olarak değerlendirilir. Geç transfüzyon reaksiyonları ise transfüzyondan günler, haftalar hatta yıllar sonra ortaya çıkar. Geç tip hemolitik transfüzyon reaksiyonu, posttransfüzyonel purpura, graft versus host hastalığı ve hemokromatozis geç transfüzyon reaksiyonlarındandır [3].

Çalışmamızda görülen 82'si alerjik reaksiyon, 19'u nonhemolitik febril reaksiyon, dördü hemolitik reaksiyon, ikisi anaflaktik reaksiyon olmak üzere toplam 107 transfüzyon reaksiyonunun hepsi akut transfüzyon reaksiyonuydu. Geç tipte transfüzyon reaksiyonu gözlenmedi.

Yenidoğan yoğunbakım koşullarındaki son gelişmeler hasta yenidoğanlarda hem kan transfüzyon gereksiniminde hem de bu ürünlerin kullanımına bağlı gelişen reaksiyonların farkındalığında artış ile sonuçlanmıştır [2]. Sütçocuğu grubunda son yıllarda, özellikle patent duktus arteriosuslu preterm infantlarda konjestif kalp yetmezliği ile sonuçlanan volüm yüklenmesi, transfüzyon ilişkili infeksiyon geçişi, ve post transfüzyon greft versus host hastalığı gibi kan transfüzyonu ile ilişkili bir dizi reaksiyon bildirilmiştir [4-6].

Slonim ve ark. [7] 35 çocuk hastanesinin verilerini kullanarak çocuklarda kan transfüzyonlarını değerlendirdiği çalışmada, transfüzyon reaksiyonlarının büyük çoğunluğunun (%53,7) eritrosit süspansiyonu transfüzyonlarına karşı olduğunu saptamış ve yenidoğanların büyük çocuklara oranla daha fazla transfüze edilmesine rağmen, transfüzyon reaksiyonlarının daha az olduğunu gözlemlemiştir. Çalışma-mızda yenidoğan dönemindeki reaksiyonların tamamı eritrosit süspansiyonuna karşı iken, yenidoğan sonrası dönemde gelişen 102 reaksiyonun 32'si eritrosit süspansiyonuna (%31) karşıydı. Bu dönemde en sık reaksiyon gelişen ürün 43 reaksiyon (%40) ile TDP iken, yenidoğan döneminde TDP'ye bağlı hiçbir transfüzyon reaksiyonu gözlenmedi.

Akut hemolitik reaksiyonlar donör ve hasta arasındaki ABO uygunsuzluğundan kaynaklanır. Ateş, titreme, dispne, göğüs ağrısı, taşikardi, hipotansiyon, yan ağrısı, karın ağrısı, infüzyon yerinde ağrı, bulantı-kusma, hemoglobinüri gibi klinik belirtileri vardır. Akut böbrek yetmezliği ve yaygın damariçi pıhtılaşma (YDP) görülebilir. Anestezi altındaki hastalar ve yenidoğanlarda YDP'ya bağlı kanama bulguları ve hemoglobinüriye bağlı kırmızı renkli idrar uyarıcı olmalıdır. Akut hemolitik reaksiyondan şüphelenildiğinde transfüzyon hemen durdurulmalı ve destek tedavi sağlanmalıdır. Gecikmiş hemolitik reaksiyonlar ise transfüzyondan 2-3 hafta sonra hemoglobinde açıklanamayan düşüş ile karakterizedir ve ABO subgrublarına karşı gelişen antikorlar sonucu oluşur [8].

Son zamanlarda ABO subgrupları ile gelişen akut hemolitik reaksiyonlar da bildirilmiştir. Kidd kan grup antijenlerine karşı gelişen antikorlar yenidoğanın hemolitik hastalığının yanısıra akut ya da geç transfüzyon reaksiyonlarına yol açabilir [9]. Covin ve ark. [10] yayınladığı bir olgu sunumunda, colton kan grup antijenlerine karşı gelişen antikorlar ile akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu gösterilmiştir. Çalışmamızda yenidoğanda gözlenen transfüzyon

reaksiyonlarının dördü akut hemolitik reaksiyondu. Hastalara kullanılan eritrosit süspansiyonları ABO uyumlu olmasına rağmen, çalışma retrospektif olduğu için subgrup bakılamadı.

Kan transfüzyonları sırasında görülen diğer bir reaksiyon alerjik reaksiyonlardır. Ürtiker ile başlayan alerjik bir reaksiyon "wheezing" ve anaflaksiye kadar ilerleyebilir. Donör plazmasındaki proteinlere karşı oluşan antikorlar nedeniyle meydana gelir. Serum proteinlerine karşı antikorlar, özellikle IgA sorumlu tutulmaktadır. Daha önce alerjik reaksiyon geçirmiş hastalar özellikle risk altındadır. Bazen ağır reaksiyon geçirmiş hastalarda yıkanmış eritrosit süspansiyonu kullanmak gerekebilir. Deri aşırı duyarlılığının belirtileri eritem, ürtiker ve kaşıntıdır. Oral veya parenteral antihistaminikler profilaksi veya tedavi amacı ile verilebilirler [11]. Çalışmamızda yenidoğan döneminde bir hastada alerjik reaksiyon gözlenirken, yenidoğan harici dönemde 81 hastada alerjik reaksiyon gözlendi. Bu reaksiyonların tamamı ürtiker şeklindeydi. Alerjik reaksiyonlar transfüzyon reaksiyonları arasında en sık gördüğümüz reaksiyonlardı.

Yenidoğanlar özellikle preterm infantlar transfüzyon için yüksek riskli bir populasyondur. Kan kaybının azaltılması, rekombinan EPO kullanımı, demir ve vitamin kullanımı, umblikal kordun geç klemplenmesi gibi önlemler neonatal dönemde transfüzyon sıklığını azaltabilir. Yineleyen transfüzyonlar için tek bir donörden pediatrik torbaların hazırlanması alloimmünizasyon ve infeksiyon risklerini azaltır [12]. Yenidoğanlarda yapılan bir çalışmada tüm transfüze edilen infantların %2,7 (110 infantın 3'ünde)'sinde, tüm kan transfüzyonlarının %1,3'ünde (223 transfüzyonun 3'ünde) transfüzyon reaksiyonu gelişmiş olup, febril nonhemolitik reaksiyon çalışma süresince gözlenen tek transfüzyon reaksiyonu olmuştur. Aynı çalışmada yenidoğanlarda transfüzyon reaksiyonlarının yaygın olmadığı bildirilmektedir [2]. Diğer çalışmalarla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da yenidoğanlarda transfüzyon reaksiyonları büyük çocuklara göre daha düşük orandaydı. Büyük çocuklarda 23942 üründe 102 transfüzyon reaksiyonu (%0,4) gelişirken, yenidoğanlarda 7544 üründe 5 reaksiyon (%0,06) gözlendi.

Sonuç olarak, yenidoğanlarda transfüzyon reaksiyonlarının büyük çocuklara göre az olması, yenidoğanın immun sisteminin immatür olmasına ve buna bağlı olarak antikor üretememesine bağlandı. Her ne kadar yenidoğanlarda transfüzyon reaksiyonları az görülse de, gördüğümüz reaksiyonlar hemolitik reaksiyon gibi ciddi reaksiyonlardı. Bu nedenle yenidoğanlarda özellikle prematürelerde iyatrojenik kan kayıplarının azaltılması, umblikal kordun geç klemplenmesi gibi yöntemlerle transfüzyon ihtiyacının azaltılması önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Karadoğan İ. Transfüzyon reaksiyonları. *Yoğun Bakım Derneği Dergisi* 2005;3:35-46.
2. Boo NY, Chan BH. Blood transfusion reactions in Malaysian newborn infants. *Med J Malaysia* 1998;53:358-364. PMid:10971978
3. Öztürk G. Pediatride Transfüzyon Pratiği. Anak S, Aydoğan G, Çetin M, İrken G, Kemahlı S, Öztürk G, Yeşilipek M. Pediatrik Hematoloji. 1. Baskı. İstanbul, İstanbul Medikal Yayıncılık 2011, p.925-943.
4. Wolfe L, Ebstein M, Kevy SV. Blood transfusion for the neonatal patients. *Hum Pathol* 1983;14:256-60. http://dx.doi.org/10.1016/S0046-8177(83)80027-6
5. Adler SF. Transfusion-acquired CMV infection in premature infants. *Transfusion* 1989;29:278-279. http://dx.doi.org/10.1046/j.1537-2995.1989.29389162742.x PMid:2538014
6. Sanders MR, Graeber JE. Post transfusion graft-versus-host disease in infancy. *J Pediatr* 1990;117:159-63. http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(05)82460-6
7. Slonim A, Joseph J, Turenne W, Sharangpani A, Luban N. Blood transfusion in children: a multi-institutional analysis of practices and complications. *Transfusion* 2008;48:73-80. PMid:17894792
8. Sloan SR, Friedman DF, Kao G, et al. Transfusion Medicine. In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE eds: Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 7th edition. Elsevier Saunders Philadelphia 2009, p.1623-1675.
9. Kim WD, Lee YH. A fatal case of severe hemolytic disease of newborn associated with anti-Jk(b). *J Korean Med Sci* 2006;21:151-154. http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2006.21.1.151 PMid:16479082 PMCid:PMC2733965
10. Covin RB, Evans KS, Olshock R, Thompson HW. Acute hemolytic transfusion reaction caused by anti-Coa. *Immunohematology* 2001;17:45-49.
11. Dikmen Y. Erken transfüzyon reaksiyonları. *Herkes İçin Transfüzyon Tıbbı Sempozyum Dizisi* 2005;44:223-227.
12. Plaisant F. Evolution of neonatal transfusion practices: current recommendations. *Transfus Clin Biol* 2011;18:262-268. http://dx.doi.org/10.1016/j.tracli.2011.02.004 PMid:21440478

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2013; 3(2):121-126
doi:10.5222/buchd.2013.121

Klinik Araştırma

Doğu Anadolu bölgesinde bir kent merkezinde iki aile sağlığı merkezine başvuran annelerin çocukları ateşlendiğinde yaptığı uygulamalar

The applications made by mothers applying to two family health centres in Eastern Anatolia region when their children had fever

Hava ÖZKAN, Sibel ÖZTÜRK

Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Erzurum

ÖZET

Amaç: Vücudun savunma araçlarından biri olan ateş, kendi başına bir hastalık değil, hastalık semptomlarından biridir. Ateş, küçük çocuğu olan aileler için önemli bir korku nedeni haline geldiğinde hatalı uygulamalar yapılmasına neden olabilir. Araştırma, aile sağlığı merkezine başvuran annelerin ateşli çocuklarda yaptığı uygulamaları belirlemek amacı ile yapılmıştır.
Yöntemler: Tanımlayıcı tipteki araştırmanın evrenini, Erzurum ili Palandöken ilçesinde hizmet sunan iki aile sağlığı merkezine bağlı bölgelerde oturan 0-6 yaş grubu çocuğu olan anneler oluşturmuştur. Aile sağlığı merkezlerine 03 Ekim 2011-15 Şubat 2012 tarihleri arasında her hangi bir nedenle başvuran, en az ilkokul mezunu olan ve araştırmaya katılmayı kabul eden basit rastgele örneklem yöntemi ile seçilen 354 anne örneklem grubuna alınmıştır. Verilerin toplanmasında kullanılan anket formu, annelerin tanıtıcı özellikleri ile ateşli çocuğa yaptığı uygulamaların belirlenmesine yönelik sorulardan oluşmuştur. Annelerin kendileri tarafından doldurulan form için yaklaşık 10 dakikalık süre kullanılmıştır.
Bulgular: Araştırmada annelerin yaş ortalamasının 30.20±5.57 olduğu ve %44.6'sının ilkokulu bitirdikleri belirlenmiştir. Annelerin, %57.3'ünün çocuklarının normal vücut ısısını "biliyorum" dedikleri belirlenmiş, ancak "biliyorum" yanıtını veren annelerin %54.7'sinin vücut ısısının normal değerlerini bildiği saptanmıştır. Annelerin, %74.4'ünün çocuğun ateşini koltuk altından ölçtükleri, %11.9'unun ise derece kullanmadan ateşi değerlendirdiği saptanmıştır. Çocuklarının ateşi çıktığında annelerin %76.6'sının ateş düşürücü verdiği, %61.9'unun çocuğun giysilerini çıkarttığı, %52.8'inin ılık duş aldırdığı ve %16.9'unun hemen antibiyotik başladığı belirlenmiştir. Annelerin; % 75.7'sinin ateşliyken çocuğa su içirdikleri, %92.4'ünün ateşi düşürmek için asetil salsilik asit vermedikleri, %82,5'inin çocukları ateşlendiğinde korktukları belirlenmiştir.
Sonuç: Annelerin, çocuklarda ateşi tehlikeli gördükleri, ancak ateşle ilgili bilgi ve uygulamalar konusunda bilgiye gereksinimlerinin olduğu belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Ateş, ateşi olan çocuk, annelerin uygulamaları

ABSTRACT

Objective: Fever, one of the defensive tools of the body, is not a disease of its own but it is one of the symptoms of the disease. For the families of small children, the fever is an important reason of fear. So, it may lead to wrong practices. This study was carried out with the aim of determining the practices carried out by mothers of small children.
Methods: This study with a descriptive design investigated mothers having children in the 0-6 age group and living in the regions where healthcare services were given by 2 Family Health Centres in the town of Palandoken of Erzurum city. Three hundred fifty four volunteered mothers who were at least primary school graduates, and chosen by the method of simple randomized sampling among those applied for any medical reason to the Family Health Centers between October 3rd, and February 15th, 2012 were included in the study. Questionnaire forms used for the collection of data consists of the questions pertaining to baseline features of the mothers and applications prtacticed by mothers. Mothers filled the forms within about ten minutes.
Results: Mean age of the mothers was 30.20±5.57 years, and 44.6% of them graduated from primary school. Majority (57.3%) of the mothers said that they had known their children's body temperature, but it was found out that 54.7% of them in fact knew the normal values of their own body temperature. It was found out that 74.4% of the mothers measure their children's body temperature from axilla, and that 11.9% of the mothers evaluated the the body temperature of their children without using a clinical thermometer. When their children's body temperature rised, 76.6% of the mothers had given antifebrile medicine to their children, taken away their children's clothings off (61.9%), made their children to take a shower (52.8%) or drink water (75.7%), and immediately started to give them antibiotics (16.9%). Majority (92.4%) of mothers didn't give their children acetyl salicylic acid to reduce their fever, and 82.5% of the mothers get alarmed when their children had fever.
Conclusion: It was found out that the mothers, accepted the fever as a dangerous condition, but they needed knowledge about the fever and antifebrile applications.

Key words: Fever, fever the child, mothers their applications

Alındığı tarih: 20.11.2012
Kabul tarihi: 28.01.2013

Yazışma adresi: Yard. Doç. Dr. Hava Özkan, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, 25040-Erzurum
e-mail: havaoran@atauni.edu.tr

GİRİŞ

Vücudun savunma araçlarından biri olan ateş; kendi başına bir hastalık değil, hastalık semptomlarından biridir. Ateş; infeksiyon, ödem, doku hasarı, aşı gibi nedenlerle vücut ısısını düzenleyen termoregülatör merkezdeki dengenin bozulması ile ortaya çıkar [1-3]. Neredeyse tüm çocuklar, çocuklukları boyunca 37,8°C ile 40°C arasında ateş deneyimlemektedirler [3-6]. Ateşli çocukların çok az bir kısmında yaşamı tehdit eden veya sonraki dönemlerde yaşam kalitesini etkileyebilecek infeksiyonlar söz konusudur [7,8]. Bu nedenle çocukluk çağının da en yaygın bulgularından olan ateş, acil servis başvurularının da önemli bir kısmını oluşturur [4,7].

Ateş, küçük çocuğu olan aileler için önemli bir korku nedeni haline geldiğinde hatalı uygulamalar yapılmasına neden olabilir [7-9]. Aileler çocukları ateşlendiğinde hemen endişelenmekte, gereksiz korku ve panik ile yanlış ve/veya zararlı olabilecek ateş düşürme yöntemlerine başvurabilmektedir. Çocuktaki en ufak ısı artışı ateşin hemen düşürülmesi gerektiği fikrini tetiklemekte ve ailede paniğe neden olmaktadır. Öyle ki, zaman zaman normal vücut ısılarında bile ateş düşürücü ilaç kullanmak, uyuyan çocuğu uyandırmak, antipiretik ilaç kullanmak, ateşi düşürmek için soğuk su, alkol veya sirke gibi uygulamalar yapmak, antibiyotikleri ateş düşürücü olarak kullanmak, birden fazla antipiretik kullanmak gibi gereksiz hatta zararlı olabilecek uygulamalar yapılmakta ve sonuçta çocukların sağlığını olumsuz olarak etkilenmektedir [9,10]. Ülkemizde ve yurt dışında yürütülmüş olan çalışmalarda, ateşli çocuğa yaklaşım konusunda gerek ailelerin gerekse sağlık personelinin hatalı yaklaşımının yaygın olduğu bildirilmektedir [9,12-14].

Bu nedenle ateş ailenin en sık sağlık bakımı aradığı, semptomlardan birisidir [3,11]. Çocuk bakımında bu rolü üstlenen aile bireyi genellikle anne olduğundan; annelerin ateşi ve ateşli durumlarda ilk müdahale yöntemlerini bilmeleri oldukça önemlidir [12].

Araştırma, aile sağlığı merkezine başvuran annelerin ateşli çocuklarda yaptığı uygulamaları belirlemek amacı ile yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Tanımlayıcı tipteki araştırmanın evrenini, Erzurum ili Palandöken ilçesinde hizmet sunan iki aile sağlığı merkezine bağlı bölgelerde oturan 0-6 yaş grubu çocuğu olan anneler oluşturmuştur. İki aile sağlığı merkezinde toplam on aile hekimliği hizmeti sunulmaktadır. 03 Ekim 2011-15 Şubat 2012 tarihleri arasında iki aile sağlığı merkezine başvuran, 0-6 yaş grubu çocuğu olan, araştırmaya katılmayı kabul eden 354 anneyle araştırma yapılmıştır. Araştırma verilerinin toplanmasında araştırmacılar tarafından hazırlanmış anket formu kullanılmıştır.

Anket formu; annelerin tanıtıcı özelliklerini ve çocukları ateşlendiğinde annelerin yaptıkları uygulamaları değerlendirmek üzere altısı açık uçlu olmak üzere toplam on altı sorudan oluşmaktadır. Araştırmanın verileri, annelerle yüz yüze görüşme yöntemi ile toplanmıştır. Annelerin kendileri tarafından doldurulan form için yaklaşık 10 dk.'lık süre kullanılmıştır.

Araştırmada elde edilen verilerin istatistiksel analizler SPSS paket programı kullanılarak yapıldı. Veriler, yüzdelik değerlendirilme olarak verilmiştir.

BULGULAR

Araştırmada, annelerin yaş ortalamasının 30.20±5.57 olduğu ve ortalama çocuk sayısının 2.16±1.14 olduğu saptanmıştır. Araştırmada, annelerin %80.2'sinin çekirdek ailede yaşadıkları, %44.6'sının ilkokul mezunu oldukları ve %75.4'ünün çalışmadıkları belirlenmiştir (Tablo 1).

Annelere normal vücut ısının bilme durumları sorulduğunda; annelerin %57.3'ü "biliyorum" yanıtını vermiştir. Annelerin %31.4'ü normal vücut ısısı aralığının 36,5°C-37°C arasında olduğunu belirtirken, %42.7'side normal vücut ısısı değerini bilmediklerini belirtmiştir. Annelerin %82,5'i ateşten korktuklarını ve %91'i de ateşin tehlikeli bir bulgu oldu-

Tablo 1. Annelerin tanımlayıcı özellikleri.

Özellikler		
Annenin Yaşı	30.20±5.57	
Çocuk Sayısı	2.16±1.14	
	n	**%**
Aile Tipi		
Çekirdek aile	284	80.2
Geniş aile	70	19.8
Annenin Eğitim Durumu		
İlkokul	158	44.6
Ortaokul	21	20.1
Lise	50	14.1
Üniversite	75	21.2
Annenin Çalışma Durumu		
Çalışıyor	87	24.6
Çalışmıyor	267	75.4
Toplam	354	100.0

Tablo 2. Annelerin ateşe yönelik bilgi, tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi.

Annelerin ateşe yönelik bilgi durumları (n=354)	n	%
Normal vücut ısısını bilme durumu		
Biliyor	203	57.3
Bilmiyor	151	42.7
Normal vücut ısısı		
30°C-36°C	85	23.9
36,5°C-37°C	111	31.4
37,5°C-38°C	7	2.0
Bilmiyor	151	42.7
Ateşten korkma durumu		
Korkuyor	292	82.5
Korkmuyor	62	17.5
Ateşin tehlikeli olduğunu düşünme durumu		
Tehlikeli	318	91.0
Tehlikeli değil	36	9.0
Ateşin komplikasyonları		
Havale	227	64.1
Felç	22	6.2
Felç+Havale	12	3.4
Kusma	5	1.4
Menenjit	52	14.7
Komplikasyonu yok	36	10.2
Vücut ısısı ölçme bölgeleri		
Koltuk Altı	274	77.4
Rektal Yol	8	2.3
Oral Yol	30	8.5
Derece kullanmıyor	42	11.9
Alternatif ateş ölçme yöntemleri		
Alnına dudağımı koyarak	64	18.1
Elimi alnına koyarak	254	71.8
Yanaklarına dokunarak	8	2.2
Sadece ateş ölçer kullanarak	28	7.9

ğunu belirtmiştir. Araştırmada annelerin düşmeyen ateş sonucunda %64.1'ini havale, %14.7 menenjit geçirebileceğini korkusu yaşadıkları saptanmıştır. Çocuklarının ateşi çıktığında ise annelerin %77.4'ü koltuk altından vücut ısının ölçmektedir. Araştırmada %11.9'u ise çocuklarının vücut ısını değerlendirirken hiç derece ile ölçemedikleri saptanmıştır. Anneler alternatif ateş ölçme yöntemlerinide kullandıklarını belirtmiştir. Bu yolla ölçüm yapan annelerin %71.8'i çocuklarının ateşini ölçerken "elini çocuğun alnına koyarak" değerlendiklerini ifade söylemiştir (Tablo 2).

Annelere çocuklarının ateşi çıktığında yaptığı uygulamalar sorulduğunda; %52,5'i ılık duş aldırdıklarını, %76.6'sının ateş düşürücü verdiklerini %61.9'unun çocuğun giysilerini çıkarttıklarını ve %16.9'unun antibiyotik içirmeye başladıklarını belirttikleri saptanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Annelerin ateşe yönelik uygulamaları.

Uygulamalar	n*	%
Ilık duş aldırma	186	52.5
Ateş düşürücü verme	271	76.6
Antibiyotik içirme	60	16.9
Sirkeli pansuman yapmak	90	25.4
Giysileri çıkarma	219	61.9
Aspirin verme	27	7.6

**Birden fazla yanıt verilmiştir.*

Çocuklarının ateşi düşmediği durumlarda annelerin %98'i çocuklarını hastaneye götürdüklerini bildirmişlerdir (Tablo 4).

Tablo 4. Annelerin çocuğun ateşi düşmediğinde yaptıkları uygulamalar.

Uygulamalar	n*	%
Hastaneye götürmek	347	98.0
Yine ateş düşürücü verme	7	2.0
Toplam	354	100.0

Annelerin, yüksek ateş ve zararları konusunda bilgi alma kaynakları eğitim durumlarına göre incelendiğinde; annelerin eğitimleri arttıkça bilgiyi araştırarak edinme oranlarının arttığı ve bilgi düzeyleri artıkça korkularının azaldığı belirlenmiştir.

Tablo 5. Annelerin ateşten korkma durumları ile ateşi düşürmeye yönelik ilaç kullanma durumları arasındaki ilişki.

Ateşten Korkma Durumu	Ateş Düşürücü Verme		Antibiyotik Verme		Ateş Düşürücü ve Antibiyotik Verme		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Evet	175	78.8	25	0.9	45	20.3	222	100
Hayır	41	75.9	4	7.4	9	16.7	54	100
	X^2=8,794				P<0,005			

Annelerin ateşten korkma durumları ile ateşi düşürmeye yönelik ilaç kullanma durumları incelendiğinde ateşten korkan annelerin ateş düşürücü verme ve ateş düşürücü ve antibiyotik başlama oranları yüksek olduğu saptanmıştır (p<0.005, Tablo 5).

TARTIŞMA

Ateş, doğal savunma mekanizması olarak bilinmesine karşın bazen anneler için önemli bir korku kaynağı olabilmektedir. Ateş korkusu olarak tanımlanan bu telaş ve panik hali annelerin zaman zaman normal vücut ısılarında bile soğuk su veya sirkeli su gibi uygulamaların yanısıra ateş düşürücü ilaç kullanmak, ateş düşürmek için aspirin vermek, antibiyotikleri ateş düşürücü olarak kullanmak gibi gereksiz ve hatta zararlı olabilecek uygulamalar yapmasına neden olmaktadır [1,3,4-8]. Bu nedenle ebeveynlerin bilgi eksiklikleri ve yanlış uygulamaları sağlık bakımı alma davranışlarını olumsuz yönde etkilemektedir. Arıkan ve ark.'nın [15] yaptığı araştırmada, ateş korkusunun çalışma gruplarında yaygın bir düşünce olduğu belirtilmiştir. Yapılan araştırmalarda ailelerin ateş korkusu yaşadıkları ortaya çıkmıştır [16,17].

Halıcıoğlu ve ark.'nın [7] yaptığı araştırmada, annelerin %79'u normal vücut ısını bildiklerini belirtirken, bu annelerin yalnızca %58.2'si normal vücut ısısı aralığını doğru bildikleri belirlenmiştir. Esenay ve ark.'nın [4] çalışmasında ise annelerin %25.1'i ateş olarak değerlendirilen en düşük vücut sıcaklığını doğru bildiği saptanmıştır. Yaptığımız araştırmada; annelere normal vücut ısının bilme durumları sorulduğunda %57.3'ü "biliyorum" yanıtını verirken, annelerin %31.4'ü normal vücut ısısı aralığının 36,5°C-37°C arasında olduğunu belirtmişler ve yapılan araştırmalarla bulduğumuz bulgular benzerlik göstermektedir. Annelerin yüksek ateş durumunda ilk uygulamayı yapacak olan kişi olmalarına rağmen, normal vücut ısısı aralığı hakkında bilgilerinin olmaması ve 37,5°C-38°C arasındaki ısı değerini normal vücut ısısı olarak kabul etmekteleri, annelerin ateşe yönelik bilgi eksikliklerini ortaya koymaktadır. Bilindiği üzere febril konvülsiyonların primer nedeni yüksek ateş olup, yaklaşık olarak görülme sıklığı %4'tür [18]. Ateşe bağlı konvülsiyonların ve kalp yetmezliklerinin önlenmesi için zamanında ve doğru ateş düşürme yöntemlerinin bilinmesi ve uygulanması önemlidir [3].

Ülkemizde yapılan çalışmalarda, annelerin ateş ile ilgili endişelerinin en sık nedeni çocuğun nöbet geçirme korkusu olarak tespit edilmiştir [4,7]. Halıcıoğlu ve ark.'nın [7] yaptığı araştırmada, annelerin ateşten korkma nedenlerinin yaptığımız araştırmanın sonuçları ile uyumlu olduğu ve endişelenmenin en sık nedeninin ise çocuğun havale geçireceğinin düşünülmesi şeklinde ifade edilmesi araştırma bulgularımızla benzerlik göstermektedir.

Bu araştırmada, çocuklarının ateşi çıktığında annelerin %77.4'ü koltuk altından vücut ısının ölçmeleri Halıcıoğlu ve ark.'nın [7] yaptığı araştırmada sonuçları (%71) benzerlik göstermektedir. Celasin ve ark.'nın [9] yaptığı araştırmada, annelerin çocuklarının ateşini değerlendirirken %77.2'sinin "çocuğun cildine dokunarak", %26.4'ünün "genel görünümünü gözleyerek" çocuğun vücut ısısını değerlendirmeleri, Halıcıoğlu ve ark.'nın [7] yaptığı araştırmada da %29.2'sinin dokunarak değerlendirmeleri araştırmamızın bulguları ile uyum sağlamaktadır. Annelere;

çevresel ve kişisel faktörlerin ölçüm yanılmalarına neden olacağı, çocuğa elle dokunarak ateşi belirlemeye çalışmanın güvenilir bir yöntem olmadığı anlatılmalıdır.

Çeşitli çalışmalarda çocukları ateşlendiğinde annelerin, en çok tercih ettiği uygulamalar arasında; ılık su uygulama ve ateş düşürücü ilaç kullanma olduğu bildirilmektedir [4,7]. Araştırmamızda diğer çalışmalarla uyumlu olarak çocukları ateşlendiğinde annelerin en çok tercih ettikleri uygulamalar; giysileri soyma, ılık duş aldırma, sirkeli su, antibiyotik verme ve aspirin verme gibi uygulamaları yapıldığı saptanmıştır. Ülkemizden yapılan bir çalışmada da ailelerin ateşle ilgili bilinç düzeyinin yeterli olmadığı, ateş düşürücü kullanımının eksik ve hatalı olduğu gösterilmiştir [19].

Ateşin düşmediği durumlarda annelerin %98'i çocuklarını hastaneye götürdüklerini söylemiştir. Yiğit ve ark.'nın [3] yaptığı araştırmada, annelerin %84.1'i yapılan ateş düşürme uygulamasından sonra çocuğun ateşi düşmezse en yakın sağlık kuruluşuna götüreceğini belirtmiştir.

Annelerin, yüksek ateş ve zararları konusunda araştırma yapmaları ve bilgiyi edinme bulgusu Yiğit ve ark.'nın [3] yaptığı araştırma sonuçları ile uyumludur. Annelerin eğitim durumu arttıkça ateş hakkındaki bilgi ve uygulamaya yönelik farkındalık oluşturularak ateşe yönelik gereksiz korkulardan arınmasında etkili olabilir.

Annelerin, ateşten korkma durumları ile ateşi düşürmeye yönelik ilaç kullanma durumları incelendiğinde ateşten korkan annelerin ateş düşürücü verme ve ateş düşürücü ve antibiyotik başlama oranları yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.005$, Tablo 5). Saz ve ark.'nın [19] çalışmasında, ailelerin ateşi ilk tespit ettiklerinde %36'sının ılık duş sonrası ya da öncesi ateş düşürücü, %14,4'ünün antibiyotik ve ateş düşürücü verdiği belirtilmiştir. Araştırma bulgumuzla benzerlik görülmektedir. Ayrıca annelerin ateşten korkmaları, annelerin hemen ilaca başvurmalarında önemli oranda etkili olduğu görülmektedir. Anneler çocuklarının sağlığı için ateşi bir tehdit olarak algıladıkları ve hemen ilaca başvurmaları ise ateşin, vücudun bir savunma mekanizması olduğunu bilmemelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, annelerde ateş korkusunun yaygın olduğu, bu korku ve endişe halinin ateşli çocuğa yaklaşımı olumsuz etkilediği saptanmıştır. Ateş düşürücü ilaç kullanımının yüksek oranda kullanılması, doktora gitmeden ateş düşürücü olarak antibiyotik kullanmaya başlanması annelerin bilgi eksikliğini göstermektedir.

Bu sonuçlara göre, sağlık çalışanlarının, ebeveynlere/annelere ateşin tanımı, nedenleri, yüksek ateş ölçütleri, ateşli çocuğun evde bakımı, yapılacak ilk uygulamalar ve hangi durumlarda sağlık kuruluşuna başvurmaları gerektiği gibi konularda eğitim vermeleri önemlidir. Kitle iletişim araçlarıyla topluma verilecek ateşle ilgili sağlık eğitimi programları, annelerin ateşe yönelik korkularını azaltabilir ve hatalı uygulamaların önlenmesine katkıda bulunabilir.

KAYNAKLAR

1. Yalçın I, Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri, 3. Baskı. Nobel Tıp Kitabevi, 2002; 473-75. İstanbul. PMid:12199151
2. Husain MA, Coleman R. Should you treat a fewer. *J Nursing* 2002;32:66-70.
3. Yiğit R, Esenay F, Şen E, Serinol Z. Annelerin yüksek ateş konusunda bilgi ve uygulamaları. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Derg* 2003;6(3):48-56.
4. Esenaya FI, İşler A, Kurugöl Z, Conk Z, Koturoğlu G. Annelerin ateşli çocuğa yaklaşımı ve ateş korkusu. *Türk Pediatri Arşiv* 2007;23:16-19.
5. O'Neill-Murphy K et al. Fever education: Does it reduce parent fever anxiety? *Pediatr Emerg Care* 2000;17:47-51. http://dx.doi.org/10.1097/00006565-200102000-00014
6. Knoebel EE et al. Fever: To treat or not to treat. *Clinical Pediatrics* 2002; 9-16. http://dx.doi.org/10.1177/000992280204100104
7. Halıcıoğlu O, Koç F, Aşık Akman S, Teyin A. Ateşli çocuklarda; annelerin evde ateşe yaklaşımı, bilgileri ve sosyodemografik özellikler ile ilişkisi. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Derg* 2011;1:13-19.
8. Crocetti M, Moghbeli N, Serwint J. Fever phobia revisited: have parental misconceptions about fever changed in 20 years? *Pediatrics* 2001;107:1240-7. http://dx.doi.org/10.1542/peds.107.6.1241
9. Celasin NŞ, Ergin D, Atman Ü. Yüksek ateş şikayeti ile has-

taneye yatırılan 0-6 yaş grubu çocukları olan annelerin yüksek ateşe ilişkin bilgi ve tutumları. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2008;22(6):315-322.
10. Yurdakök K. Sosyal Pediatri. *Katkı Pediatri Dergisi* 2003;25:5-11.
11. Karwowska A et al. Parental and health care provider understanding of childhood a fever: Canadian perpective. *CJEM* 2002;4:394-400.
PMid:17637156
12. Altınkalem Dalkıran Y. Annelerin ateş ve ateşli havale ile ilgili bilgi düzeyleri. T.C Sağlık Bakanlığı Bakırköy Dr. Safi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi. 2007; Uzmanlık Tezi, İstanbul.
13. Demir M, Bayat M. Tokat Karşıyaka Doğum ve Çocuk Hastanesi Acil servisine yüksek ateş şikayetiyle getirilen 0-5 yaş grubu çocukların annelerinin yüksek ateşle ilgili bilgi ve tutumları. *Sağlık Bilimleri Dergisi Ek Sayı: Hemşirelik Özel Sayısı* 2005;14:22-29.
14. Walsh A, Edwards H. Management of childhood fever by parents: literature review. *JAN* 2006;54:217-227.
15. Arıkan Z, Tekşam Ö, Kara A, Kale G. Ateş yakınması ile çocuk acile başvuran hastalarda uygunsuz dozda ateş düşürücü kullanma sıklığının ve nedenlerinin belirlenmesi. *Turk Arch Ped* 2012;47:114-8.
16. Betz MG, Grunfeld AF. 'Fever phobia' in the emergency department: asurvey of children's caregivers. *Eur J Emerg Med* 2006;13:129-33.
http://dx.doi.org/10.1097/01.mej.0000194401.15335.c7
PMid:16679875
17. Sullivan JE, Farrar HC. The section on clinical pharmacology and therapeutics; committee on drugs. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics* 2011;127:580-7.
http://dx.doi.org/10.1542/peds.2010-3852
PMid:21357332
18. Kara B. Çocuklukta ateşle ilgili bilgilerin gözden geçirilmesi. *STED* 2003;12(2):10-14.
19. Saz EU, Koturoğlu G, Duyu M, Ozananar Y, Kurugöl Z, Sever M. Türk ailelerinin ateş yönetimi ile ilgili bilinç düzeyi ve korkuları. *Çocuk Enfeksiyon Dergisi* 2009;3:161-4.

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2013; 3(2):127-132
doi:10.5222/buchd.2013.127

Olgu Sunumu

Fetal supraventriküler taşikardi: Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi

Fetal supraventricular tachycardia: Case report and review of the literature

Yılmaz YOZGAT[1], Rahmi ÖZDEMİR[1], Seçil KURTULMUŞ[2], Önder DOKSÖZ[1], Barış GÜVEN[1], Cem KARADENİZ[1], Timur MEŞE[1]

[1]Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Kliniği, İzmir
[2]İzmir Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Kliniği, İzmir

ÖZET

Fetal taşiaritmi gebeliklerin %0.4-0.6'sında oluşabilir. En sık bildirilen fetal taşiaritmi ise supraventriküler taşikardidir. Fetal kalp hızının 220 ile 300 vuru/dk. arasında olduğu 1:1 atrioventriküler ileti ile karekterize bir kardiyak ritim düzensizliğidir. Digoksin, fetal SVT'nin tedavisinde en çok tercih edilen tedavi seçeneğidir fakat çok efektif bir ikincil tedavi seçeneğine ilişkin oluşmuş bir konsensus yoktur. Bu makalede maternal digoksin ve sotalol kombine tedavisi uygulayıp başarılı olamadığımız 23 haftalık SVT'li fetusu olgu olarak sunup literatürdeki tedavi protokollerini gözden geçirdik.

Anahtar kelimeler: Fetal taşiaritmi, fetal supraventriküler taşikardi, sotalol, digoksin

ABSTRACT

Fetal tachyarrhythmias may occur in 0.4-0.6% of pregnancies. Supraventricular tachycardia (SVT) is the most frequently reported fetal tachyarrhythmia. Fetal SVT is a rhythm disturbance characterized by 1:1 atrioventricular conduction at a rate between 220 and 300 beats per minute. Digoxin is the most common first-line antiarrhythmic agent for fetal SVT, but there is no consensus on the most effective second-line therapeutic agent. Herein, we report a case of SVT at her 23rd week of gestation in whom digoxin and sotalol combination therapy failed. Management guidelines in the literature were also reviewed.

Key words: Fetal tachyarrhythmia, fetal supraventricular tachycardia, sotalol, digoxin

Alındığı tarih: 26.11.2012
Kabul tarihi: 29.01.2013

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Yılmaz Yozgat, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Kliniği, Alsancak-İzmir
e-mail: yozgatyilmaz@yahoo.com

GİRİŞ

Gebelerde fetal taşiaritmi sıklığı %0.4-0.6 oranında bildirilmektedir [(1)]. En sık bildirilen taşiaritmi ise supraventriküler taşikardi (SVT) olup tüm fetal taşikardilerin %70-80'i oluşturur. Fetusta SVT tanısı fetal ekokardiyografi ile konulabilir. Fetal SVT; fetal kalp hızının 220 ile 300 vuru/dk. arasında olduğu ve M mode veya PW doppler ile düzenli 1:1 atrioventriküler iletinin bulunduğu kardiyak ritim düzensizliğidir [(1)]. Etiyolojide yer alan en önemli elektrofizyolojik mekanizma, aksesuar yol kullanarak oluşan atrioventriküler (AV) re-entry'dir. Sıklıkla 24-32 gebelik haftasında görülen SVT intermitant ya da devamlı olabilir ve 12 saatten uzun sürmesi hidrops fetalisle sonuçlanabilir [(1-3)].

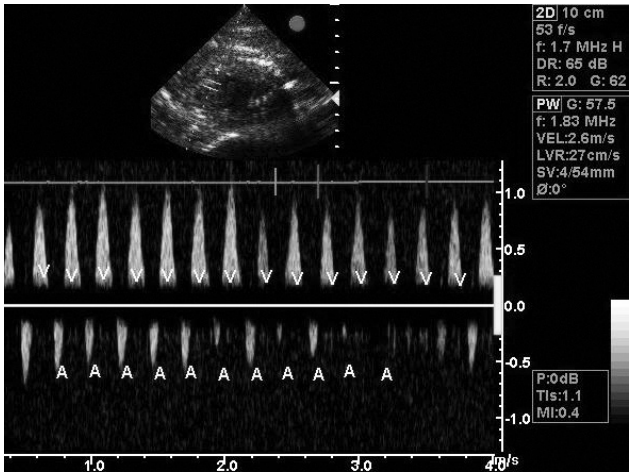
Fetal SVT'de kullanılan antiaritmik tedavi yak-

laşımlarıyla ilgili tam bir görüş birliği yoktur. Digoksin, fetal SVT'nin tedavisinde ilk tercih edilen tedavi seçeneğidir [3-5]. Fakat efektif bir ikincil tedavi seçeneği ile ilgili henüz oluşmuş bir konsensus yoktur. Bizde literatüre katkı sağlamak amacıyla 23 haftalık iken SVT saptamış olduğumuz nonhidropik fetusta kullandığımız kombine digoksin ve sotalol tedavisinin başarısızlığını bildirmek ve konu ile ilgili literatürü gözden geçirmek istedik.

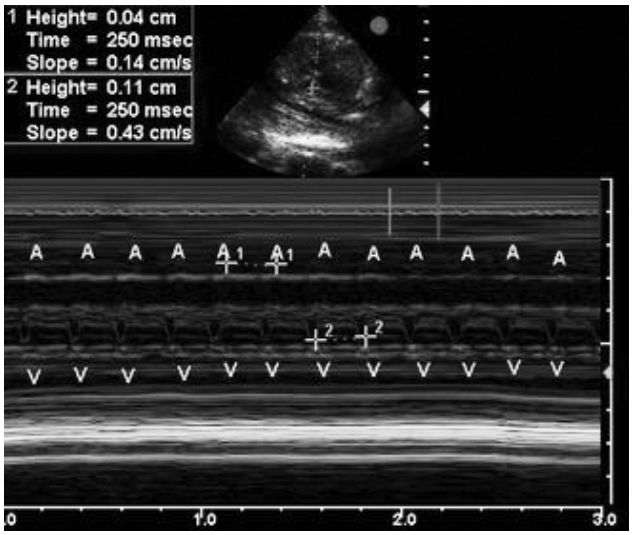
OLGU

Fetal taşikardi ön tanısıyla fetal ekokardiyografik inceleme için kliniğimize gönderilen 23 haftalık gebe olan 28 yaşındaki annenin sorgulamasında birinci gebeliği olduğu, obstetrik ultrasonda bebeğinde fetal anomali saptanmadığı öğrenildi. İki boyutlu fetal ekokardiyografik incelemede normal kardiyak anatomi saplandı, fetal kalp hızı ise dk. 240 idi (Resim 1). M mode ekokardiyografi ile düzenli 1:1 atrioventriküler iletinin olduğu görülüp SVT tanısı kondu (Resim 2). Maternal digoksin 0.40 mg/doz, 8 saat ara ile 24 saatte (1200 μg) intravenöz (İV) olarak yüklendi. İkinci gün günde iki kez 0.25 mg oral digoksin ile idame tedaviye geçildi. Tedavinin 3. günü sinüs ritmine dönüş izlenmediği için tedaviye oral sotalol (160 mg/gün, 2 dozda) eklendi.

Olguda kombine antiaritmik ilaç tedavisinin 1. gününün sonuna doğru kısmı sinüs ritmine (saatte 3-5 kez olan, 10-20 saniyeyi geçmeyen, kalp hızı 120-140 vuru/dk. aralığında izlenen ritim) dönüş izlendi. Fakat izlemde yeterli kalp debisini sağlayacak kadar devamlı sinüs ritmi izlenmedi. İkinci günün sonunda hidrops bulguları gelişti. Sotalol dozu (240 mg/gün, 3 doz) artırılarak fetusta yeterli terapötik doza ulaşılmaya çalışıldı. Doz arttırıldıktan 2 gün sonra annede mide bulantısı-kusma, baş dönmesi, bradikardi (50 vuru/dk.) oluştu. Tedavi



Resim 1. Olgunun PW Doppler ekokardiyografik incelemesinde düzenli 1:1 atrioventriküler ileti bulunduğu izlendi.



Resim 2. Olgunun M-mode ekokardiyografik incelemesinde düzenli 1:1 atrioventriküler ileti görüldü ve kalp hızı 240 vuru/dk. olarak hesaplandı.

süresince aritminin düzelmemesi, hidropsun aşırı ilerlemesi, fetusun iyilik halinin bozulması ve annede antiaritmik tedaviye bağlı toksik belirtiler gelişmesi üzerine olgu perinatoloji konseyinde tartışılarak kombine tedavinin 6. günü gebelik sonlandırıldı.

TARTIŞMA

Fetal SVT'in etiyolojisinde yer alan en önemli elektrofizyolojik mekanizma, aksesuar yol kulla-

narak oluşan atrioventriküler (AV) re-entry'dir. Hahurij ve ark. [6] erken gebelik haftasında geçici aksesuar yolların olabildiğini, bunların son gebelik haftasına doğru kaybolduğunu, kaybolmayanların ise atrioventriküler reentrant taşikardiye (AVRT) yol açabileceğini fetal ve neonatal otopsi materyalleri üzerinde yaptığı incelemelerde bildirmiştir. Re-entry mekanizması iki yolak arasında oluşmaktadır. Bunlardan biri AV nod, diğeri ise aksesuar yolaktır. Aksesuar yolak AV nodun içinde ya da AV nodun dışında yer alan ayrı bir anatomik bypas yolu şeklinde olabilir. Fetal AV re-entran SVT'lerin %90'ında ileti; Wolff- Parkinson-White (WPW) preeksitasyon sendromuna benzer şekilde aksesuar yolda hızlı, AV nodda yavaştır. Bu mekanizma ile oluşan re-entry postnatal EKG'de kısa RP intervalli taşikardi olarak adlandırılırken, fetal M-mode ekokardiyografik gösterimde kısa ventriküloatriyal (VA) intervalli taşikardi olarak adlandırılır. Kısa RP intervalli fetal SVT'lerin %25'inde postnatal dönemde WPW preeksitasyon sendromu saptanmıştır. Az sayıda AV reentran taşikardide (%10) ise Persistant Juctional Resiprocating taşikardi veya atriyal ektopik taşikardide olduğu gibi aksesuar yolda yavaş ileti, AV nodda ise hızlı ileti söz konusudur. Bu postnatal EKG'de uzun RP taşikardi olarak izlenirken fetal M-mode ile gösterimde uzun VA intervalli taşikardi olarak adlandırılmaktadır [1]. Fetal SVT fetal kalp hızının 220 ile 300 vuru/dk. arasında olduğu ve 1:1 atrioventriküler iletinin bulunduğu kardiyak ritim düzensizliğidir. Olgumuzun kalp (ventrikül) hızı 240 vuru/dk. idi ve fetal SVT için tanımlanan kalp hızı aralığındaydı. Atriyum ve ventrikül kontraksiyonlarını eşzamanlı gösterecek şekilde alınan M-mode ve PW Doppler ekokardiyografik kayıtta atriyoventriküler iletinin 1:1 olduğu ve kısa VA intervali bulunduğu saptandı. Olguya SVT tanısı kondu.

Fetal SVT'ler intermitant veya devamlı olabilir [1-3]. On iki saatten uzun süren ve devamlı olan fetal SVT; kalp yetersizliği, hidrops fetalis ve fetal kayıba neden olabilmektedir. İntermitant fetal SVT'li olgularda kardiyak patoloji olmaksızın kapak yetersizliği gelişmemiş ise antiaritmik tedavi kullanılmadan izlem önerilmektedir [5]. Hidrops fetalisin eşlik etmediği devamlı fetal SVT'li olgularda ise plasentadan geçebilen antiaritmik ilaçlar önerilmektedir. İlk tercih edilen antiaritmik tedavi, oral ya da İV olarak anneye digoksin verilmesidir. Digoksin tedavisine yüksek dozda (1-1,5 mg/gün), üçe bölünerek oral ya da İV yükleme şeklinde başlanması ve ertesi gün 0,5 mg/gün, iki dozda idame olarak devam edilmesi önerilmektedir [2,5].

Digoksin atrioventriküler (AV) nodun refrakter periyodunu uzatarak etkisini gösterir. Terapötik etkisi negatif kronotropik, pozitif inotropik etkisine bağlıdır. Zayıf ventrikül fonksiyonlu fetuslarda digoksin yanıtı iyi değildir. Maternal digoksin tedavisinde fetal kan digoksin seviyesi maternal kan digoksin seviyesine göre daha düşük olup, bu da plasental geçişin azlığına bağlıdır. Yeterli fetal kan digoksin düzeyine ulaşabilmek için maternal yüksek doz digoksinle tedaviye başlanmalıdır. Fakat bu da annede gastrointestinal sistem, SSS, kardiyak aritmi (erken vuru, A-V blok) gibi toksisite bulgularına yol açabilir [2,7]. Olgumuzda toksisite bulguları oluştuğunda alınan kan digoksin seviyesi 1.25 ng/ml idi ve normal düzeylerdeydi. Fetusta yeterli digoksin kan düzeyine ulaşabilmek için son yıllarda özellikle hidropslu olgularda fetusa digoksinin intramüsküler yapılması önerilmektedir [5]. Oudijk ve ark. fetal taşiaritmilerin tedavisinde, kendi klinik deneyimleri sonucunda geliştirdikleri ve Utrecht protokolü adını verdikleri rehberin kullanılmasını önermektedir. Kliniğimizde de fetal SVT'li olguların izleminde Utrecht protokolüne benzer bir yaklaşım uygulanmaktadır. Utrecht'in 1. protokolünde atriyal flatter'in, 2. protokolünde hidropsuz SVT'nin, 3. protokolünde ise hidrops gelişmiş SVT'nin antiaritmik tedavisi

yer almaktadır. İkinci protokole göre; digoksinin ilk gün 0,5 mg/gün olacak şekilde iki dozda yükleme olarak, ardından aynı dozda idame olarak verilir. Yükleme ve idame digoksin tedavisi ile ilk 3 gün içinde sinüs ritmine dönmeyen olgularda digoksin dozu %50 artırılıp 3 gün daha tedaviye devam edilir. Bu artmış digoksin tedavisine de yanıt alınamaz ise 160 mg/gün dozunda 2 dozda sotalol başlanması ve tedaviye 2-7 gün devam edilmesi önerilmektedir [8]. Kliniğimizde ise fetal SVT'li olguların izleminde Utrecht protokolünden farklı olarak yükleme dozu yüksek doz (1-1,5 mg/gün) digoksin şeklinde İV başlanmakta ardından düşük doz idame ile devam edilmektedir. Üçüncü gün hâlâ sinüs ritmi izlenmiyorsa ikinci antiaritmik ilaç olarak satolol tedaviye eklenmektedir.

Rebelo ve ark. [9] tamamı son trimesterde olan 5 SVT'li olguda başlangıç anti-aritmik tedavi olarak satolol (160-400 mg/gün, ortalama 240 mg, 2-3 dozda) kullandıklarını, annede sotalol tedavisine bağlı toksisite izlemediklerini ve beş olguda da başarılı şekilde fetal SVT'nin sonlandırıldığını bildirmiştir. Bu çalışma grubu sotalol tedavisinin güvenli ve başarılı olarak fetal SVT'de kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Olgumuzda ise 240 mg/gün dozunda annede toksisite gözlenmiş ve satolol tedavisi ile kısmı sinüs ritmine dönüş izlense de devamlı sinüs ritmi izlenmemiştir. Olgumuzun erken gebelik haftasında olmasından dolayı literatürde bildirilen bu çalışmadan farklı olarak sotalole iyi yanıt vermediğini düşünmekteyiz.

Sotalol, non-selektif β bloker olup, nonhidropik fetusta plesantadan hızla geçen, hidropik fetusta plesantal geçişi zayıf olan fakat digoksine göre plesantal geçişi daha iyi olan bir antiaritmik ilaçtır. Literatürde propranolol benzeri beta blokerlerin intrauterin gelişme geriliği yaptığı veya plesantal ağırlığı azalttığı bildirilmiş olmakla birlikte, satolol ile ilgili benzer olumsuz bir bilgi yoktur. Fakat sotalolüde bildirilen yan etkileri mevcuttur. Bunlar ani fetal eksitus, annede görülebilen kusma, baş ağrısı, iştahsızlık, halsızlık, çarpıntı, gögüs ağrısı, bradikardi ve proaritmik etkidir [10]. Proaritmik etki nedeniyle annede sotalol kullanımı öncesi aritmi öyküsü sorgulanmalı ve EKG'de QTc intervali değerlendirildikten sonra tedaviye başlanmalıdır. Sotalol tedavisi boyunca annenin yakın monitörizasyonu önerilmektedir [11]. Çalışmalar göstermiştir ki immatür kalp matür kalbe göre yüksek oranda QTc intervalini uzatma potansiyeline sahiptir. Bu da fetusta şiddetli aritmi riskine yol açar [12]. Olgumuzda sotalol tedavisi başlamadan annenin QTc intervali ölçülmüş normal olarak değerlendirilmiştir. Tedavi boyunca annenin QTc'si izlenmiş olup, annede toksik belirtiler olduğunda bile QTc intervali uzamamıştır. Hidropslu SVT'li fetusta Parilla ve ark. [13] erken fetal intramüsküler digoksin kullanımını önermektedirler. Bu tedavi şeklinin materrnal iv/oral digoksin tedavisinden veya digoksin ile amiodaron kombine tedavisinden daha hızlı olarak SVT'yi sonlandırdığını bildirmiştir. Fakat ülkemizde bu tedavi uygulamasıyla ilgili herhangi bir bildiriye rastlanmadı.

Hidrops fetalisli fetuslarda ise yüksek doz 1-1,5 mg/gün iv digoksin yüklemesinin ardında yüksek doz oral idame digoksine (0,5-1 mg/gün, 2 dozda) devam edilmesi önerilmektedir. İdame tedavinin 3. günü sinüs ritmine dönüş olmazsa digoksin dozu %50 azaltılırken, amiodaron (oral olarak 1200-2400 mg/gün) başlanıp 2-7 gün devam edilebilir denilmektedir [8]. Bu kombine tedavi ile de 7 gün içinde yeterli yanıt alınmazsa fetal intramüsküler tedaviye geçilmesi önerilmektedir.

Amiodaronun dirençli fetal SVT'de başarılı kullanımıyla ilgili çalışmalar mevcuttur [14-16]. Amiodaron tedavisinin tek başına ya da digoksinle kombine edildiğinde diğer antiaritmik tedavilere üstünlüğünü bildiren diğer bir çalışma da Khositseth ve ark.'nın [17] yaptığı çalışmadır. Jouannic ve ark. [15] amiodaron tedavisinin etkinliği ile ilgili çalış-

malarında, ventrikül fonksiyonları bozulmamış SVT'li fetusta ilk seçilecek ilaç olan digoksine yanıt alınamadığında ikinci tercih olarak başka antiaritmik ilaçların (sotalol, flekainid) tedavi başarısını %60-80 bulunurken, ventrikül fonksiyonları bozulmuş ve kapak yetersizlikleri olan SVT'li hastalarda ikinci tercih olarak amiodaron kullanıldığında bu etkinlik oranının daha da yükseldiğini bildirmiştir.

Sonuç olarak, olgudan edindiğimiz deneyim; erken gebelik haftasına sahip SVT'li fetuslarda kombine tedavi ile kısa süreli olarak normal sinüs ritmine dönüş izlense dahi fetusun kardiyak rezervinin düşük olması nedeniyle hızlı hidrops gelişimi önlenemeyebilir. Literatürde bildirilen olgular göz önüne alınınca hidrops başladıktan sonra özellikle erken gebelik haftasında sotalol, digoksin kombinasyonunda ısrarcı olmadan sotalolü kesip, hidropik fetusa hızlı geçebilen amiodaron gibi başka bir antiaritmik kullanarak, digoksin ile yapılan kombine tedavinin daha uygun olacağı düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Oudijk MA, Visser GH, Meijboom EJ. Fetal Tachyarrhythmia - Part 1: Diagnosis. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2004;4(3):104.
   PMid:16943978 PMCid:PMC1501076
2. Strasburger JF. Prenatal Diagnosis of Fetal Arrhythmias. *Clin Perinatol* 2005;32(4):891-912.
   http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2005.09.011
   PMid:16325668
3. Strasburger JF, Wakai RT. Fetal cardiac arrhythmia detection and in utero therapy. *Nat Rev Cardiol* 2010;7(5):277-290.
   http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2010.32
   PMid:20418904 PMCid:PMC2995324
4. Jones LM, Garmel SH. Successful digoxin therapy of fetal supraventricular tachycardia. *Obstetrics and Gynecology* 2001;98(5 Pt 2):921-23.
   http://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844(01)01436-3
5. Cuneo BF, Strasburger JF. Management strategy for fetal tachycardia. *Obstet Gynecol* 2000;96(4):575-581.
   http://dx.doi.org/10.1016/S0029-7844(00)00996-0
6. Hahurij ND, Gittenberger AC, Kolditz DP, Bökenkamp R, Schalij MJ, Poelmann RE, et al. Accessory atrioventricular myocardial connections in the developing human eart: relevance for perinatal supraventricular tachycardias. *Circulation* 2008;117(22):2850-2858.
   http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.756288
   PMid:18506001
7. Rana YS, Sodhi B, Kochar SP, D Arora. Successful Digoxin Therapy of Fetal Supraventricular Tachycardia. *South Asian Federation of Obstetrics and Gynecology* 2009;1(1):44-46.
8. Oudijk MA, Visser GH, Meijboom EJ. Fetal Tachyarrhythmia - Part 2: Treatment. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2004;4(4):185-94.
   PMid:16943932 PMCid:PMC1540704
9. Rebelo M, Macedo AJ, Nogueira G,Trigo C, Kaku S. Sotalol in the treatment of fetal tachyarrhytmia. *Rev Port Cardiol* 2006;25(5):477-81.
   PMid:16910155
10. Krapp M, Kohl T, Simpson JM, Sharland GK, Katalinic A, Gembruch U. Review of diagnosis, treatment and outcome of fetal atrial flutter compared with supraventricular tachycardia. *Heart* 2003;89(8):913-917.
    http://dx.doi.org/10.1136/heart.89.8.913
    PMid:12860871 PMCid:PMC1767787
11. Oudjik MA, Ruskamp JM, Ambachtsheer EB, Ververs FF, Stoutenbeek P, Visser GH, et al. Treatment of fetal tachycardia with sotalol: transplacental pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(4):765-770.
    http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00779-4
12. Oudjik MA, Ruskamp JM, Ambachtsheer EB, Ververs FF, Stoutenbeek P, Visser GH, et al. Drug treatment of fetal tachycardias. *Paediatr Drugs* 2002;4(1):49-63.
13. Parilla BV, Strasburger JF, Socol ML. Fetal supraventricular tachycardia complicated by hydropsfetalis: a role for direct fetal intramuscular therapy. *Am J Perinatol* 1996;13(8):483-486.
    http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-994432
    PMid:8989479
14. Strasburger JF, Cuneo BF, Michon MM, Gotteiner NC, Deal BJ, Mc Gregar SN, et al. Amiodarone therapy for drug-refractory fetal tachycardia. *Circulation* 2004;109(3):375-379.
    http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000109494.05317.58
    PMid:14732753
15. Jouannic JM, Delahaye S, Fermont L, Le Bidois J, Villaim E, Dumaz Y, et al. Fetal supraventricular tachycardia: a role for amiodarone as second-line therapy? *Prenat Diagn*

2003;23(2):152-156.
http://dx.doi.org/10.1002/pd.542
PMid:12575024

16. Oztunc F. Fetal dysrhythmias. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2010;6(3):77-81.
17. Khositseth A, Ramin KD, O'Leary PW, Porter CJ. Role of Amiodarone in the Treatment of Fetal Supraventricular Tachyarrhythmias and Hydrops Fetalis. *Pediatr Cardiol* 2003;24(5):454-456.
http://dx.doi.org/10.1007/s00246-002-0337-7
PMid:14627312

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2013; 3(2):133-137
doi:10.5222/buchd.2013.133

Early-onset acute partial transverse myelitis: Case report

Erken başlangıçlı akut parsiyel transvers miyelit: Olgu sunumu

Murat HIZARCIOĞLU, Pamir GÜLEZ, Aycan ÜNALP, Tunahan GÜLHAN, Nedret URAN

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

ABSTRACT

Acute partial transverse myelitis is an acute inflammatory process of the spinal cord and it is a rare clinical syndrome. Acute partial cord lesions cause unilateral or markedly asymmetric sensory and motor dysfunction. In this paper, we report a case of 11 month-old girl who developed acute onset monoparesia following a viral respiratory infection which has not been described in the pediatric age group so far. Magnetic resonance imaging of the spinal cord disclosed expansive and high signal-intensity in the left part of the cervical region. A diagnosis of acute partial transverse myelitis was made and patient was treated with IV immunoglobulin and oral prednisolone. The child had eventually a good neurologic outcome by second month of the treatment.

Key words: Acute partial servical transverse myelitis, childhood, treatment

ÖZET

Akut parsiyel transvers miyelit spinal kordun akut inflamatuar bir durumu olup nadir bir sendromdur. Akut parsiyel kord lezyonları tek taraflı veya belirgin asimetrik duyusal ve motor disfonksiyona neden olurlar. Bu yazıda, viral solunum yolu enfeksiyonunu takiben akut başlangıçlı monoparezi gelişen 11 aylık bir kız olguyu daha önce pediatrik yaş gurubunda bildirilmemiş olduğundan sunduk. Spinal kanalın manyetik rezonans incelemesinde servikal bölgenin sol parçasında expansif ve yüksek sinyal yoğunluğu saptandı. Akut parsiyel transvers miyelit tanısı konuldu ve hasta iv. immunoglobulin ve oral prednizolon ile tedavi edildi. Çocuk tedavinin ikinci ayında iyi bir nörolojik gelişme gösterdi.

Anahtar kelimeler: Akut parsiyel servikal transvers myelit, çocukluk çağı, tedavi

Alındığı tarih: 07.12.2012
Kabul tarihi: 09.05.2013

Yazışma adresi: Doç. Dr. Aycan Ünalp, 1408 sok. Meriç Apt. Kat 3 Daire 7, Alsancak 35320 İzmir
e-mail: aycanunalp@mynet.com

INTRODUCTION

Acute flaccid paralysis (AFP) is a clinical syndrome characterized by rapid onset of weakness, including (less frequently) weakness of the muscles of respiration and swallowing, progressing to maximum severity within several days or weeks. The term "flaccid" indicates absence of spasticity or other signs of disordered central nervous system motor tracts such as hyperreflexia, clonus, or hyperactive extensor plantar responses [(1)]. As a cause of AFP, acute transverse myelitis (ATM) is less frequent than Guillain-Barre syndrome or paralytic nonpolio enterovirus infection. The reported annual incidence of ATM is less than one case per 2 million population [(2)]. ATM is a focal inflammatory disorder of the spinal cord, resulting in motor, sensory, and autonomic dysfunction [(3)]. In the initial phase of spinal shock, the common manifestations include weakness of the lower extremities, AFP, urinary distention (neuroge-

nic bladder), constipation, hyporeflexia, sensory impairment, severe pain, and paresthesia. Complete transverse myelitis and partial transverse myelitis are different entities. Spinal cord damage in ATM generally affects all cord functions. Acute partial cord lesions cause unilateral or markedly asymmetric sensory and motor dysfunction. An urgent magnetic resonance imaging (MRI) is required to exclude acute spinal cord compression. MRI lesions are usually small, located in the lateral or posterior part of the spinal cord in the acute partial transverse myelitis patients (APTM) [4]. In this paper, we report a case of very early-onset APTM.

CASE

A 11-month-old girl presented with acute onset weakness of the left upper limb, fever and generalized maculopapular rashes. Six day prior to her admission, fever and maculopapular rashes had become apparent. Because fever persisted she was admitted to the emergency service of our hospital and amoxicilline-clavulonic acid and ibuprofen were prescriped. On the same day she hadnat able to crawl because of left limb flask paralysis. His previous medical history and family history were unremarkable. At admission she presented with generalized maculopapular rash and physical examination demonstrated an asymmetrical lower motor neuron type of weakness affecting upper left limb with total inability to perform any movement. The muscle tone was decreased, the deep tendon reflexes of m. triceps, m.biceps and m.brachioradialis could not be elicited. No cognitive or cranial nerve disturbances were noted. Muscle power was considered as 1/5 on proximal and distal parts of the left limb. There was no meningeal irritation finding. Laboratory findings were as follows: hematocrit 30.3% white blood cell count [15000 cells/mm^3 (27% neutrophils, 67% lymphocytes)], and normal platelet count. Coagulogram, ionogram, blood urea nitrogen and creatinine concentrations and C-reactive protein were all within normal range. Cranial magnetic resonance imaging (MRI) was normal and spinal cord MRI disclosed an enlargement from C3 to C7 on sagital T2-weighed images (Figure 1). On transverse T2-weighed images, linearly increased signal intensity was noticed over the left spinal segments (Figure 2). These features were suggestive of APTM. Antibodies against HIV, herpes simplex virus, hepatitis, TORCH, Ebstein-Barr virus and mycoplasma

Figure 1. Cervical MRI disclosed enlargement from C3 to C7 spinal segments on sagital T2-weighed images.

Figure 2. Cervical T2-weighed images, linearly increased signal intensity was noticed over the left spinal segments on tranverse image.

were not detected in the serum samples of the patient. During the follow up, maculopapular rashes regressed, after treatment with intravenous immunoglobulin (2 gr/kg) and muscle power was improved to 3/5 on the left limb. Then oral prednisolone (2 mg/kg/day) was started and she was assigned to included in the physical therapy programme. One month later control cervical MRI showed regressed expansion and edematous pattern. Prednisolone was tapered to every other day after 2 months, because of her cushingoid appearance. In the third month left limb muscle power was evaluated as complete, and the prednisolone therapy discontinued at the sixth month.

DISCUSSION

AFP is a disease with sudden onset of weakness of a limb or paralysis over a period of 15 days in a patient less than 15 years of age. It may manifest itself as monoplegia, paraplegia, hemiplegia, facial palsy or any transient weakness. Concomitant disorders presenting with AFP are polio virus infection and vaccination sequelae, Guillain-Barre syndrome, brain stem stroke, encephalitis, acute transvers myelitis, ischemic myelopathy, compressive myelopathy, spinal radiation, intramedullary tumor, spinal arteriovenous malformation, infectious myelitis (e.g., Lyme disease, HHV-1, 6, mycoplasma pneumonia), diphtheritic neuropathy and porphyria [4]. ATM is a rare clinical syndrome in childhood. In this group it mostly occurs in children over 5 years of age [5]. Small children, 3 years of age or younger, develop spinal cord dysfunction over hours to a few days. They have a history of an infectious disease, usually of viral origin, or an immunization within the few weeks preceding the 1 first development of their neurological difficulties. The clinical loss of function is often severe and may seem complete. Although a slow recovery is common in these cases, it is likely to be incomplete. Paralysis begins as flaccidity, but over a few weeks spasticity develops [6].

Magnetic resonance imaging (MRI) is the primary modality of investigation in the diagnosis of ATM and also in differentiating this entity from other spinal cord lesions such as tumours [7]. Reports of MRI findings in patients with ATM have described local enlargement of the spinal cord and increased signal intensity. Commonly, three to four segments of the spinal cord were involved [8]. We found high signal intensity extending over several cervical spinal segments but only left part of the cord was affected, and a diagnosis of APTM was made.

Diagnostic criteria for TM include bilateral (not necessarily symmetric) sensorimotor and autonomic spinal cord dysfunction, clearly defined sensory level, progression to nadir of clinical deficits between 4 hours and 21 days after symptom onset, demonstration of spinal cord inflammation (cerebrospinal fluid pleocytosis or elevated IgG index) or MRI revealing a gadolinium-enhancing cord lesion, exclusion of compressive, postradiation, neoplastic and vascular causes [9]. After a mass lesion associated with spinal cord compression or complete subarachnoid column block from spinal cord swelling is ruled out, a lumbar puncture is indicated. The number of mononuclear cells is usually elevated minimally and the level of

CSF protein is elevated mildly. We couldnot perform lumbar puncture because her family didnot consent.

The term APTM has received somewhat less attention, but may also be defined [10]. MRI lesions of APTM tend to be smaller, often on the dorsal or lateral aspect. Complete ATM tends to be associated with large edematous-appearing lesions, which may expand the cord over multiple levels and produce T2-weighted abnormalities involving the central or (when viewed from axial view) entire cord. These syndromes may be distinguished by the extent to which spinal cord function is impaired. The term ATM refers to complete or near complete dysfunction at a spinal level, and APTM is defined as mild, patchy or grossly asymmetrical spinal cord dysfunction [11].

The clinical picture of ATM includes partial or complete paraplegia or quadriplegia, decrease or loss of deep tendon reflexes, sensory impairment and varying degrees of bladder and bowel disturbances. In a few patients, the disease has an ascending course with risk of asphyxia when upper cervical segments (C3-C5) are involved [12]. Our patient also had a sudden onset, and her left limb weakness with C3 to C7 cervical spine cord involvement was detected. Nevertheless she did not develop primary respiratory insufficiency, presumably owing to left side (partial) involvement she had a good neurological recovery.

The differential diagnosis of an AFP comprises a wide range of conditions. Bacterial abscesses, spinal cord tumors, vascular malformations, and hematomas can be usually ruled out by imaging modalities [13]. ATM is a clinical syndrome which can be associated with a number of different conditions. It is therefore necessary to identify either a direct infection, a systemic disease or an autoimmune (post-infectious or post-vaccinal) process bresponsible. A number of infectious agents have been incriminated in the ATM etiology. These include herpes simplex, herpes zoster, echovirus, hepatitis A-B, influenza, Lyme disease virus, HIV, mycoplasma pneumoniae, measles, mumps, varicella and Ebstein-Barr virus [14,15]. Our patient had no evidence of a systemic disease (like connective tissue disorder or malignancy), previous history of vaccination, radiation, or clinical evidence of infections caused by varicella-zoster virus, hepatitis, Ebstein-Barr virus, HIV or tuberculosis. Presumably our patient was an idiopathic APTM case. To our knowledge our patient will be the youngest APTM patient cited in the literature.

The management strategies have included supportive treatment and therapy for the causative agent. An intense search for etiological factors should be carried out, as therapy for a precisely identified factor may be beneficial in many instances. Treatment with high-dose intravenous methylprednisolone may be effective in children with ATM [10]. There are some case reports of patients who had improved with intravenous immunoglobulin therapy [11,16]. We preferred to use IVIG (2 g/kg) and then oral prednisolone (2 mg/kg) therapy in order to exclude the upper respiratory tract infection.

In conclusion, hence there has been no reported pediatric APTM case in the literature so far, we should emphasize investigations for the presence of APTM in the distinctive diagnosis of acute flask monoparesia in the childhood.

REFERENCES

1. Growdon JH, Fink JS. Paralysis and movement disorder. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, eds. Harrison's principles of internal medicine. New York, NY: McGrawHill Book Company, 1994:115-25.
2. Heller L, Keren O, Mendelson L, et al. Transverse myelitis associated with Mycoplasma pneumoniae: case report. *Paraplegia* 1990;28:522-5. http://dx.doi.org/10.1038/sc.1990.69 PMid:2124669
3. Transverse Myelitis Consortium Working Group. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology* 2002;59:499-5052. http://dx.doi.org/10.1212/WNL.59.4.499 PMid:12236201
4. Marx A, Glass JD, Sutter RW. Differential diagnosis of acute flaccid paralysis and its role in poliomyelitis surveillance. *Epidemiol Rev* 2000;22(2):298-316. http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a018041 PMid:11218380
5. Berman M, Feldman S, Alter M, et al. Acute transvers myelitis: incidence and etiologic considerations. *Neurology* 1981;31:966-71.

http://dx.doi.org/10.1212/WNL.31.8.966
PMid:7196523
6. Nelson Textbook of Pediatrics: 19th edition. page 2107.
7. Austin SG, Zeels WC. The role of magnetic resonance imaging in acute transvers myelitis. *Can J Neurol Sci* 1992;19:508-11.
PMid:1423048
8. Breningstall GN, Belani KK. Acute transverse myelitis and brainstem encephalitis associated with hepatitis A infection. *Pediatr Neurol* 1995;12(2):169-71.
http://dx.doi.org/10.1016/0887-8994(94)00153-S
9. Wolf VL, Lupo PJ, Lotze TE. Overview and Differential Diagnosis Pediatric Acute Transverse Myelitis. *J Child Neurol* 2012;27(11):1426-36.
http://dx.doi.org/10.1177/0883073812452916
PMid:22914370
10. Ford B, Tampieri D, Francis G. Long-term follow-up of acute partial transverse myelopathy. *Neurology* 1992;42:250-52.
http://dx.doi.org/10.1212/WNL.42.1.250
PMid:1285728
11. Scott TF, Kassab SL, Singh S. Acute partial transverse myelitis with normal magnetic resonance imaging: transition rate to clinically definite multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11:373-7.
http://dx.doi.org/10.1191/1352458505ms1194oa
PMid:16042216
12. Fonseca LF, Noce TR, Teixeira ML, Teixeira AL Jr, Lana-Peixoto MA. Early-onset acute transverse myelitis following hepatitis B vaccination and respiratory infection: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61(2A):265-8.
http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2003000200020
PMid:12806509
13. Dunne K, Hopkins IJ, Shield LK. Acute transvers myelopathy in childhood. *Dev Med Child Neurol* 1986;28:198-204.
http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.1986.tb03855.x
PMid:3709989
14. Majid A, Galetta SL, Sweeney CJ, Robinson C, Mahalingam R, Smith J, Forghani B, Gilden DH. Epstein-Barr virus myeloradiculitis and encephalomyeloradiculitis. *Brain* 2002;125:159-65.
http://dx.doi.org/10.1093/brain/awf010
PMid:11834601
15. Rust RB, Menkes JH. Autoimmun and postinfectious diseases. Menkes JH, Sarnat HB (eds). Child Neurology, 6th ed, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2000, p.647.
16. Tezer H, Kara A, Haliloğlu G, Devrim I, Karli-Oğuz K, Sül D. Mycoplasma pneumoniae-associated transverse myelitis with unexpected rapid response to macrolide therapy: a case report. *Turk J Pediatr* 2008;50(6):585-8.
PMid:19227425

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2013; 3(2):138-142
doi:10.5222/buchd.2013.138

Olgu Sunumu

Kardiyak rabdomyom ve sakral hamartomla kliniğe yansıyan tuberosklerozlu bir yenidoğan olgusu

A newborn case of tuberous sclerosis presenting with clinical manifestations of cardiac rhabdomyoma and sacral hamartoma

Fatma KAYA KILIÇ[1], Özgür OLUKMAN[1], Şebnem ÇALKAVUR[1], Timur MEŞE[2], Mahir SERBES[2], Vedide TAVLI[2], Aytaç KARKINER[3], Ragıp ORTAÇ[4], Sertaç ARSLANOĞLU[1]

[1]Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, İzmir
[2]Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, İzmir
[3]Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, İzmir
[4]Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Departmanı, İzmir

ÖZET

Giriş: Kardiyak rabdomyom infantil dönemde en sık görülen benign, primer kalp tümörüdür. Tanı sıklıkla fetal veya erken infantil dönemde yapılan ekokardiyografiyle konur. Genellikle tüberoskleroz, sebasöz adenomlar, renal anjiomyolipomlar ve hamartomlar hastalığa eşlik eder. Tüberosklerozla ilişkisi %51-86 civarındadır. Bu nedenle tüberoskleroz saptanan tüm çocuklarda kardiyak görüntüleme veya kardiyak rabdomyom tespit edilenlerde kranyal görüntüleme esastır.
Olgu: 21 yaşındaki annenin 1. gebeliğinden, miadında doğan kız olgu postnatal 12. günde sakral bölgede kitle nedeniyle yatırıldı. Fizik muayenesinde sakral bölgede ele gelen 3x4 cm, yumuşak kıvamlı kitlesi ultrasonografide hamartamatöz kitle olarak tanımlandı. Mezokardiyak odakta duyulan %1-2 sistolik üfürüm nedeniyle yapılan ekokardiyografik incelemede interventriküler septumda, midmüsküler alanda rabdomyomla uyumlu 2.2x1.8 cm kitle saptandı. Kardiyak monitörizasyonda ve Holter elektrokardiyografide aritmi gözlenmeyen olgudan tüberoskleroz birlikteliği şüphesiyle istenen kranyal manyetik rezonans görüntülemede multipl kortikal tüberler ve periventriküler subependimal hamartomlar tespit edildi. Postnatal 22. günde total eksizyon yapılan sakral kitlenin histopatolojik incelemesi lipamatoz differansiyasyon gösteren hamartom lehineydi. İzleminde nöropatolojik bulguya rastlanmayan, aritmi geliştirmeyen olgu pediatrik kardiyoloji, nöroloji ve onkoloji polikliniklerinde takip edilmek üzere 45 günlükken taburcu edildi.
Yorum: Rabdomyomlar yenidoğanlarda sıklıkla asemptomatik seyreden kardiyak tümörlerdir. Ancak, ani bebek ölümüyle sonuçlanan ciddi aritmilere yol açabilirler. Ayrıca eşlik eden tüberoskleroza bağlı epileptik nöbetler, mental retardasyon ve duysal kusurlar gelişebilir. Fetal ekokardiyografiyle kolayca tanınıp, erken postnatal dönemde uygun tıbbi yaklaşım sağlanarak kötü klinik seyir önlenebilir.

Anahtar kelimeler: Kitle, kardiyak, yenidoğan, rabdomyom, tuberoskleroz

ABSTRACT

Objective: Cardiac rhabdomyoma is the most common, benign, primary cardiac tumor of infancy. Diagnosis is often made with echocardiography during fetal or early infantile period. Tuberous sclerosis, sebaceous adenomas and renal angiomyolipomas usually accompany the disease. It is correlated with tuberous sclerosis in 51-86% of the cases. Therefore cardiac imaging is essential for all cases diagnosed with tuberous sclerosis and cranial imaging is necessary for cases with cardiac rhabdomyoma.
Case report: A female infant born at term from the first pregnancy of a 21-year-old woman was admitted on her postnatal 12th day because of a palpable sacral mass. On physical examination a 3x4 cm palpable, soft, sacral mass which was defined as a hamartomatous mass on ultrasonography was identified. Echocardiographic examination performed because of a 1-2% systolic murmur, revealed a 2.2x1.8 cm mass compatible with cardiac rhabdomyoma on the midmuscular region of the interventricular septum. No arrhythmia was observed on cardiac monitorization or Holter electrocardiography. Cranial magnetic resonance imaging performed with the suspicion of tuberous sclerosis revealed multiple, cortical tubers and periventricular subependymal hamartomas. Sacral mass was removed with total excision on postnatal 22nd day and histopathological examination demonstrated a hamartoma with lipomatous differentiation. On follow-up she didnot develop arrhythmias or neuropathological findings. She was discharged on day 45 to be followed by the pediatric cardiology, neurology and oncology departments.
Conclusion: Rhabdomyomas are often asymptomatic cardiac tumors in newborns. However they may cause serious arrhythmias ending up with sudden infant death. Besides epileptic seizures, mental retardation and sensorial defects may develop due to associated tuberous sclerosis. It may be easily diagnosed with fetal echocardiography and poor clinical course may be prevented with appropriate medical approach in the early postnatal period.

Key words: Mass, cardiac, newborn, rhabdomyoma, tuberous sclerosis

Alındığı tarih: 26.03.2013
Kabul tarihi: 27.05.2013

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

GİRİŞ

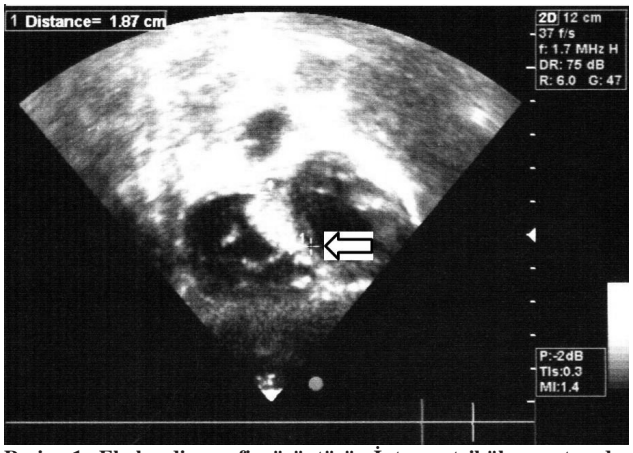
Kardiyak rabdomyom, infant ve çocukluk döneminde en sık görülen iyi huylu, primer kalp tümörü olup, insidansı %0.27 olarak bildirilmektedir. Sıklıkla bir yaş altında ya da fetal ekokardiyografiyle antenatal dönemde tanı alır. Tümör genellikle çoklu olup, sağ ve sol ventrikül duvarına veya interventriküler septuma yerleşir [1-4]. Kardiyak rabdomyomlu hastalarda genellikle tüberoskleroz (TS) kompleksinin parçaları olan sebasöz adenomlar ve renal anjiomyolipomlar gibi çeşitli organ anomalileri de vardır. TS ile ilişkisi %51-86 civarındadır [2,3].

TS, 1/10.000-1/20.000 canlı doğumda bir görülen, otozomal dominant geçişli kompleks bir hastalık grubudur. Olguların %60-80'i sporadik olup olguların 2/3'sinde spontan genetik mutasyonlar gözlenebilir. Kromozom 9q34'te lokalize TSC1 geninin kodladığı hamartin ve kromozom 16p13'te lokalize TSC2 geninin kodladığı tuberin proteinleri hücre içerisinde birbirine bağlanarak ortak işlev görürler [5]. Bu nedenle bu genlerden herhangi birinde meydana gelen mutasyonlar bireylerde benzer hastalık tablosuna neden olabilir. Özellikle tüberin geni vücutta hücre çoğalması ve değişiminden sorumludur. Bu bağlamda tuberin veya hamartinin kaybı veya disfonksiyonu vücutta hamartom adı verilen sayısız iyi huylu tümörün oluşumuyla sonuçlanır. Özellikle fetal germinal matriks içinde yer alan kök hücrelerdeki sıra dışı gen geçişi sonucu, bu kök hücrelerden olacak normal gelişim, değişim ve göç olamadığından subependimal alanda dağınık, kortekse kadar uzanan beyin bölgelerinde ise çizgisel veya nodüler nitelikte displastik lezyonlar izlenir [6]. Bu hastalığın klasik üçlüsü epileptik nöbetler, mental retardasyon ve adenoma sebaseumdur [7]. Ancak TS çok geniş klinik spektruma sahip heterojen bir hastalıktır. Aynı aile içinde dahi ağır mental retardasyon ve durdurulamayan nöbetlerden, normal zekâ ve nöbetsiz yaşama kadar değişebilen bulgularla kliniğe yansıyabilir. Beyin ve cilt dışında, kalp, böbrekler, gözler, akciğerler ve kemik en sık etkilenen organlardır.

Yüksek birliktelik oranları nedeniyle intrakardiyak tümör saptanan olguların TS açısından incelenmesi önemlidir. TS saptanan tüm olgularda da kardiyak görüntüleme yapmayı akılda bulundurmak gereklidir. Kardiyak tümörlerin çoğunun büyüme potansiyeli ve prognozu net olarak bilinmese de, uzun vadede kendilerini sınırlayıp spontan rezorbe oldukları görülmüştür [8]. Bu bağlamda kardiyak rabdomyomlar yenidoğanlarda ve infantlarda iyi huylu ve sıklıkla asemptomatik kardiyak tümörlerdir. Ancak, ani kardiyak ölümle sonuçlanabilen, medikal tedaviye dirençli inatçı aritmilere ve konjestif kalp yetmezliğine yol açabilirler. Gebelik sırasında rutin ultrasonografik izlemlerin ve fetal ekokardiyografinin yapılmasıyla kolayca tanınıp, erken postnatal dönemde uygun tıbbi yaklaşım sağlanarak kötü klinik seyir önlenebilir. Burada kardiyak rabdomyom ve sakral hamartomla kliniğe yansıyan TS'lu bir yenidoğan olgusu iki hastalığın sık birlikteliğine dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Yirmi bir yaşındaki annenin ilk gebeliğinden, vajinal yolla, miadında, 3400 g doğan kız olgu postnatal 12. günde sakral bölgede kitle nedeniyle kliniğimize yatırıldı. Geliş fizik muayenesinde genel durumu iyi, bilinç açık, vital bulguları stabil, deri ve mukozalar intakt, nörolojik bakısı normaldi. Sakral bölgede ele gelen 3x4 cm yumuşak kıvamda kitle ve mezokardiyak odakta duyulan 1-2/6° sistolik üfürüm dışında patolojik muayene bulgusu yoktu. Öyküsünden prenatal dönemde fetal ekokardiyografi yapılmadığı, fetal ultrasonografilerde ise sakral kitlenin tanımlanmadığı öğrenildi. Bu doğrultuda yapılan sakral ultrasonografide 3x4 cm hamartamatöz kitle varlığı doğrulandı. Sistolik üfürüm nedeniyle yapılan ekokardiyografik incelemede ise interventriküler septumda, midmüsküler alanda rabdomyomla uyumlu 2.2x1.8 cm tümoral kitle saptandı (Resim 1). Kardiyak monitörizasyonda ve Holter elektrokardiyografide aritmi gözlenmeyen olgudan TS birlikteliği şüphesiyle iste-



Resim 1. Ekokardiyografi görüntüsü: İnterventriküler septumda, midmüsküler alanda 2,2×1,8 cm tümoral kitle.

nen kranyal manyetik rezonans görüntülemede (MRG) serebral multipl kortikal tüberler ve periventriküler küçük boyutlu subependimal nodüller saptandı. Eşlik edebilecek duysal kusurlar açısından yapılan göz-göz dibi muayenesi ve işitme taraması normaldi. Kliniğe yansıyan konvülziyonu olmayan olgunun elektroensefalografik (EEG) incelemesinde de epileptik aktiviteye rastlanmadı. Batın içi olası diğer kitleleri taramak ve her iki böbreği değerlendirmek üzere yapılan tüm batın ultrasonografisi ve bilgisayarlı batın tomografisi olağandı. Ayrıca olası kemik kistlerine yönelik istenen uzun kemik grafileri normaldi. Postnatal 22. günde sakral kitle total olarak eksize edildi. Histopatolojik inceleme lipamatoz differansiyasyon gösteren hamartom lehine yorumlandı. İzleminde nöropatolojik bulguya rastlanmayan, aritmi geliştirmeyen olgu pediatrik kardiyoloji, nöroloji ve onkoloji polikliniklerinde takip edilmek üzere 45 günlükken taburcu edildi. Taburculuk sonrası 3. ayda poliklinik kontrolünde nöropatolojik herhangi bir bulguya rastlanmayan olgunun çekilen elektrokardiyagrafisi normaldi. Ekokardiyografisinde ise kitlenin interventriküler septumda, midmüsküler alanda 2.0x1.8 cm boyutlarında olduğu ve değişmediği tespit edildi. Ancak, aritmi ve kalp yetmezliği bulgularına neden olmadığı için cerrahi müdahale düşünülmedi. Postnatal 6. ayda yapılan ekokardiyografik değerlendirmede tümör boyutlarının 1x1 cm.'e, 1 yaş kontrolünde ise 0,5x0,5 cm.'e kadar küçüldüğü görüldü. Bu süre zarfında olguda herhangi bir kardiyak veya nörolojik anormallik gözlenmedi. Olgu halen 2 yaşında olup, uzun dönem nörolojik sekeller açısından yakın takip edilmektedir.

TARTIŞMA

Çocukluk çağında görülen primer kalp tümörlerinin %89'unu rabdomyomlar oluşturur. Ayrıca fibromlar, hemanjiyomlar ve teratomlar da görülebilir [1-4,7]. Kardiyak rabdomyomlar sıklıkla TS ile birlikte görülür ve bu hastalığın erken tanısı için önemli bir belirteçtirler. Literatürde kardiyak rabdomyom ile TS birlikteliği %50-58 olarak belirtilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda bu oran %86'lara kadar çıkmaktadır [3,9,10]. TS santral sinir sisteminde kortikal tuberler, subependimal nodüller, fasiyal anjiomyolipomlar, subungual fibromlar, deride hipopigmente maküller ve Shagreen lekeleri, multipl retinal hamartomlar, renal anjiyomiyolipomlar ve multipl renal kistler, kemik kistleri, dental lekeler ve jinjival fibromlar ile karakterize bir hastalık kompleksidir. Karakteristik beyin lezyonu olan kortikal tüberlere bağlı erken infantil dönemde başlayan, tedaviye dirençli, infantil spazm tarzı epileptik nöbetler ve EEG'de hipsaritmi bulgusu hastalık için tipiktir. İlerleyen yaşlarda myoklonik epilepsi, ağır mental retardasyon ve otizm gelişebilir [11]. Bir diğer beyin lezyonu olan subependimal nodüller lateral ventriküllerin duvarları boyunca yerleşip zamanla kalsifiye olarak ventriküler kavite içine doğru uzanırlar ve "damlayan mum" görüntüsünü oluştururlar [5]. Subependimal nodüller %5-10 olguda herhangi bir sorun oluşturmasa da, bazen dev hücreli astrositoma dönüşüp, cerrahi müdahale gerektiren obstrüktif hidrosefaliye yol açabilirler.

Yüksek birliktelik oranları nedeniyle kardiyak rabdomyomlu hastaların kesinlikle TS yönünden araştırılması gerekir. Fetal ekokardiyografiyle kardiyak kitle saptanan fetuslarda klasik ultrasonografiyle serebral ve renal lezyonları görmek mümkün olmayabilir. Ancak, fetal MRG ile bu lezyonları görebilmek olasıdır. Ayrıca otozomal dominant kalıtım

nedeniyle aile bireylerinin de hastalık açısından taranması önemlidir [7,10,11]. Bu bağlamda hastamız sakral bölgede kitle nedeniyle kliniğimize başvurmuş ve kardiyak oskültasyonunda duyulan sistolik üfürüm nedeniyle yapılan ekokardiyografik incelemede rabdomyom tanısı almıştır. Öyküsünden prenatal dönemde fetal ekokardiyografi yapılmadığı, fetal ultrasonografilerde ise sakral kitlenin tanımlanmadığı öğrenilmiştir. Olası TS birlikteliği şüphesiyle istenen kranyal MRG'de multipl kortikal tüberler ve subependimal nodüller saptanmış ancak TS'un diğer organ tutumlarına ait herhangi bir bulguya rastlanmamış, yalnızca sakral bölgeden eksize edilen tümör hamartomla uyumlu bulunmuştur. Hastamızın izlemi boyunca kliniğe yansıyan nöropatolojik bir bulgusu olmamıştır.

Kardiyak rabdomyomlar kalpte tek kitle olarak görülebilseler de, sıklıkla multipl lezyonlar ya da diffüz tutulum şeklinde karşımıza çıkarlar. Rabdomyomlar genelde 32. gebelik haftasına kadar ventrikül ile birlikte büyür, bundan sonraki dönemde ise büyüme hızı ventrikülün gerisinde kalır ve göreceli olarak küçülür. Tümörün doğumdan sonra küçülmesi gebeliğin hormonal etkisinin sona ermesiyle açıklanmaya çalışılmaktadır [7-10]. Postnatal dönemden sonra tümör hacminde devamlı küçülme olmakta, infant ve erken çocukluk döneminde tümör %80 rezolüsyona uğramaktadır. Adölesan öncesi dönemde %60, erişkin dönemde %18 regresyon saptanmıştır [10,12]. Bader ve ark.'nın çalışmasında, fetal ekokardiyografiyle 20 bebekte büyüklüğü 0.3x0.4 ile 5x3.2 cm arasında değişen kardiyak tümörler saptanmış, 10 bebekte (%50) tümörler postnatal dönemde spontan regresyona uğramış, yalnızca bir bebekte üçüncü trimesterde progresif büyüme gösteren tümör için doğum sonrası cerrahi rezeksiyon uygulanmıştır [10]. Di Liang ve ark. ise erken çocukluk dönemindeki 11 hastada toplam 29 tümör saptamışlar ve bu tümörlerin 14'ünde (%48) spontan regresyon görmüştür [12]. Hastamızın ekokardiyografisinde tanımlanan kardiyak tümörü interventriküler septuma yerleşmiş, rabdomyomla uyumlu tek bir kitle olup, taburculuk sonrası 3. ay kontrolünde aynen sebat etse de, 1 yaşında tamamen kaybolmuştur.

Klinik olarak rabdomyomlar asemptomatik olabileceği gibi, ani kardiyak ölüme neden olabilecek kadar ağır seyredebilirler. Klinik bulgular sıklıkla tümörün büyüklüğü, sayısı ve lokalizasyonuna bağlıdır. Küçük lezyonlar genelde asemptomatik seyreder. Multipl tümörler ise myokard içine ilerleyerek ağır kalp yetmezliği ve ölümle sonuçlanabilirler. Wolff-Parkinson-White sendromu, supraventriküler taşikardi, ventriküler taşikardi, atriyoventriküler blok ve sinus nodu disfonksiyonu gibi ciddi disritmilere ya da ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonuna neden olabilirler. Bu gibi durumlarda acil cerrahi tedavi gereklidir [10-15]. Olgumuzun tümörü tanı aldığı andan günümüze kadar asemptomatik seyretmiş, aritmi ve kalp yetmezliğine yol açmamıştır. Bu nedenle cerrahi rezeksiyona gerek duyulmamıştır.

Kardiyak tümörlerin tanısında ekokardiyografi en önemli non-invaziv tanı aracıdır. Ekokardiyografi fetal dönemde de kolaylıkla yapılabilmekte ve tümör tanısı intrauterin dönemde de konabilmektedir. Ayrıca kardiyak tümörlerin uzun dönem takibinde de en iyi tanısal araç ekokardiyografidir [6,15]. Hastalarda aritmilerin takibi açısından düzenli elektrokardiyografik değerlendirme ve hatta Holter kayıtlarının alınması da önemlidir. Son yıllarda kullanıma giren kardiyak MRG non-invaziv ve uygulayıcıdan bağımsız bir tetkik olmasının yanı sıra kitlelerin intramural komponentlerinin lokalizasyonunu, perikardiyal ilişkilerini, çıkış yolu obstrüksiyonlarını ve ekstrakardiyak kitleleri daha iyi göstermesi nedeniyle üstün bir görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir. Gulati ve ark.'nın yürüttüğü bir çalışmada, intrakardiyak kitleli 28 hastada kardiyak MRG ve ekokardiyografi uygulamaları teknik yeterlilik bakımından karşılaştırılmış ve ekokardiyografik incelemeyle 28 hastada 28 kitle saptanırken, MRG ile 34 kitle tespit edilmiştir [14]. Hastamız postnatal ekokardiyografi ile tanı alıp izlenmiş, kardiyak MRG'ye gerek duyulmamıştır. Holter elektrokardiyografik kayıtlarında ise kardiyak aritmiye rastlanmamıştır.

Kardiyak rabdomyomların tedavisinde, semptomatik hastalarda tanı konur konmaz cerrahi tedavi önerilmektedir. Çünkü semptomatik olan olgularda aritmi, ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu ve konjestif kalp yetmezliğine bağlı ani bebek ölümü olabilir [12-14]. Asemptomatik olguların ise spontan rezorpsiyon oranlarının yüksek olması göz önünde bulundurularak konservatif izlemi tavsiye edilmektedir. Biz de asemptomatik olan hastamızı konservatif olarak izledikten sonra, tümörün kendiliğinden küçüldüğünü gözlemledik.

Sonuç olarak, kardiyak rabdomyomlar yenidoğanlarda ve infantlarda benign ve sıklıkla asemptomatik kardiyak tümörlerdir. Ancak, ani kardiyak ölümle sonuçlanan ciddi aritmilere yol açabilirler. Ayrıca eşlik eden TS'a bağlı epileptik nöbetler, mental retardasyon ve duysal kusurlar gelişebildiği için detaylı sistemik tarama gerektirir. Fetal ekokardiyografiyle kolayca tanınıp, erken postnatal dönemde uygun tıbbi yaklaşım sağlanarak kötü klinik seyirin önlenebildiği bu hastalığa oldukça ender görülmesi nedeniyle ve ağır nörolojik sekellere neden olabilecek TS birlikteliği açısından klinisyenlerin dikkatini çekmek amacıyla burada yer verilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Webb DW, Osborne JP. Incidence of tuberous sclerosis in patients with cardiac rhabdomyoma. *Am J Med Genet* 1992;42:754-755. http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.1320420527 PMid:1632453
2. Grellner W, Henssge C. Multiple cardiac rhabdomyoma with exclusively histological manifestation. *Forensic Sci Int* 1996;78:1-5. http://dx.doi.org/10.1016/0379-0738(95)01836-0
3. Cigarroa Lopez JA, Garcia Jimenez Y, Yanez Gutierrez L, Jimenez Arteaga S, Martinez Sanchez A, Ortegon Cardena J, et al. Cardiac rhabdomyoma surgically treated with success. *Arch Cardiol Mex* 2005;75:113-117.
4. Haddour L, Haddour N, Doghmi N, Cherti M, Benmimoun EG, Arharbi M. Tuberous sclerosis and cardiac tumor. *Ann Cardiol Angeiol* 2003;52:386-388. http://dx.doi.org/10.1016/S0003-3928(02)00191-9
5. Sahin M. Tuberous Sclerosis. In Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, Behrman RE (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders; 2011. p.2049-2051.
6. Masoumi H, Kinney HC, Chadwick AE, Rubio A, Krous HF. Sudden unexpected death in childhood associated with cardiac rhabdomyoma, involuting adrenal ganglioneuroma, and megalencephaly: another expression of tuberous sclerosis? *Pediatr Dev Pathol* 2007;10:129-313. http://dx.doi.org/10.2350/06-04-0081.1 PMid:17378684
7. Büyükkurt S, Has R, Eker Ömeroğlu R. Fetal kardiyak rabdomyom ve tuberoz skleroz: olgu sunumu. *T Klin J Gynecol Obst* 2003;13:249-252.
8. Bass JL, Breningstall GN, Swaiman KF. Echocardiographic incidence of cardiac rhabdomyoma in tuberous sclerosis. *Am J Cardiol* 1985;55:1379-1382. http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(85)90508-9
9. Nir A, Ekstein S, Nadjari M, Raas-Rothschild A, Rein AJ. Rhabdomyoma in the fetus: illustration of tumor growth during the second half of gestation. *Pediatr Cardiol* 2001;22:515-518. http://dx.doi.org/10.1007/s002460010287 PMid:11894159
10. Bader RS, Chitayat D, Kelly E, Ryan G, Smallhorn JF, Toi A, et al. Fetal rhabdomyoma: prenatal diagnosis, clinical autcome, and incidence of associated tuberous sclerosis complex. *J Pediatr* 2003;143:620-624. http://dx.doi.org/10.1067/S0022-3476(03)00494-3
11. Aydın O, Yıldız L, Yılmaz D, Kefeli M, Erol H, Yüksel C ve ark. Kardiyak rabdomyom (Olgu sunumu). *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi* 2005;22:37-40.
12. Di Liang C, Ko SF, Huang SC. Echocardiographic evaluation of cardiac rabdomyoma in infants and children. *J Clin Ultrasound* 2000;28:381-386. http://dx.doi.org/10.1002/1097-0096(200010)28:8<381::AID-JCU2>3.0.CO;2-D
13. Das BB, Sharma J. Cardiac rhabdomyoma and tuberous sclerosis: prenatal diagnosis and follow-up. *Indian J Pediatr* 2003;70:87-89. http://dx.doi.org/10.1007/BF02722750 PMid:12619958
14. Gulati G, Sharma S, Kothari SS, Juneja R, Saxena A, Talwar KK. Comparison of echo and MRI in the imaging evaluation of intracardiac masses. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2004;27:459-469. http://dx.doi.org/10.1007/s00270-004-0123-4 PMid:15383848
15. Cantez T, Dindar A, Tayyar S, Erseven G, Ömeroğlu RE, Aydoğan Ü. Kompleks aritmi ile seyreden bir kardiyak rabdomyoma ve cerrahi tedavisi. *GKD Cer Derg* 1992;1:202-206.

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2013; 3(2):143-146
doi:10.5222/buchd.2013.143

Olgu Sunumu

Yenidoğan döneminde dakriyosistosel zemininde gelişen intraorbital apse olgusu

A case of neonatal intraorbital abscess developing on the background of dacryocystocele

Senem ALKAN[1], Nail ÖZDEMİR[2], Sümer SÜTÇÜOĞLU[1], Gülçin AKDOĞAN[1], Şenay AŞIK NACAROĞLU[3], Esra ARUN ÖZER[1]

[1]Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, İzmir
[2]Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin Cerrahi Kliniği, İzmir
[3]Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, İzmir

ÖZET

Orbita infeksiyonları en sık olarak çocukluk yaş grubunda görülür. Sepsis, menenjit, görme kaybı ve ölüm gibi kötü sonuçlara yol açabildiğinden acilen tedavisi gereklidir. Bu infeksiyonlar genellikle travma ve paranazal sinüzit komplikasyonu olarak görülmekle birlikte, yenidoğan bebeklerde nazolakrimal kanalın doğuştan anomalileri en sık nedendir. Burada 10 günlük bir kız bebekte dakriyosistosel zemininde gelişen bir intraorbital apse olgusu sunulmuştur. Olgunun apse materyalinde *S. aureus* saptandı, etkin antibiyotik tedavisi ve apse drenajı ile tedavi edildi.

Anahtar kelimeler: Dakriyosistosel, intraorbital apse, yenidoğan

ABSTRACT

Orbital infections are seen most commonly in childhood. They require urgent treatment because of worse outcomes such as sepsis, meningitis, loss of vision and death. Although these infections are usually seen as complication of trauma and paranasal sinusitis, nasolacrimal agenesis is the most common etiology in the newborns. Herein a case of intraorbital abscess occuring at the background of dacriocystocele in a 10 day-old-female newborn is reported. The culture of abscess material revealed *S. aureus* and the patient was succesfully treated with efficient antibiotic treatment and abscess drainage.

Key words: Dacryocystocele, intraorbital abscess, newborn

Alındığı tarih: 08.01.2013
Kabul tarihi: 21.03.2013

Yazışma adresi: Doç. Dr. Esra Arun Özer, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Kliniği, Yenişehir-İzmir
e-mail: eozer@deu.edu.tr

GİRİŞ

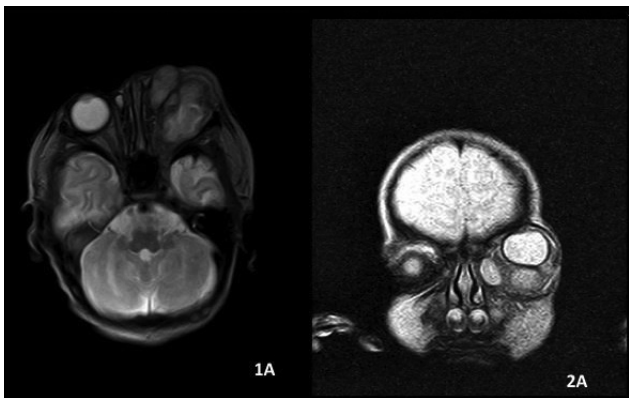
Orbita infeksiyonları, en sık olarak çocukluk yaş grubunda görülen, uygun tedavi edilmediği takdirde beyin apsesi, görme kaybı ve ölüme neden olabilen ciddi infeksiyonlardır [(1)]. Yenidoğanlarda altta yatan doğuştan dakriyosistosel veya nazolakrimal kanal tıkanıklığına bağlı ikincil infeksiyon sonucu gelişir [(2)]. Orbita infeksiyonları, orbital septumla ayrılmış anatomik alanlara göre, preseptal selülit, orbital selülit, subperiostal apse, intraorbital apse ve kavernöz sinüs trombozu olarak sınıflandırılırlar [(3)]. Yenidoğan döneminde nazolakrimal kanal tıkanıklıkları, infeksiyon gelişimini kolaylaştırabilir [(4)]. Orbital infeksiyon tanısı konulan yenidoğan bebeklerin derhâl hastaneye yatırılarak damar içi antibiyotik tedavisine başlanması sağkalım ve prognozu etkiler. Gerekli olgularda antibiyotik yanında apse drenajı da uygulanmalıdır.

Dakriyosistosel zemininde gelişen *S.aureus*'a bağlı orbital apse gelişen 10 günlük yenidoğan olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

On dokuz yaşındaki sağlıklı annenin ilk gebeliğinden, sorunsuz bir gebelik sonrasında miadında 3100 g sezaryenle doğan kız bebek, doğum sonrası 10. günde sol gözde akıntı ve son iki gündür artan şişlik ve kızarıklık nedeni ile hastanemize getirildi. Doğum öncesi öyküde annede genital akıntı ya da infeksiyon olmadığı öğrenildi. Servise kabulünde vücut ağırlığı 3620 g (25-50p), boy 52 cm (50-90 p), baş çevresi 37 cm (50-90 p), vücut sıcaklığı 37,3°C, yaşamsal bulguları normal sınırlarda idi. Sol göz çevresi ödemli ve hiperemik, lakrimal sarı-yeşil renkte akıntı dışında diğer sistem muayeneleri normal olarak değerlendirildi. Tam kan sayımında hemoglobin 11,8 g/dL, beyaz küre 12900/mm^3, trombosit sayısı 459000/mm^3, periferik yaymada %78 nötrofil, %22 lenfosit görüldü. C-reaktif protein 5,5 mg/dL (normali 0-0,8 mg/dL) olan hastanın serum biyokimyasal testleri normal sınırlarda idi.

Preseptal selülit düşünülen bebek yenidoğan servisine yatırıldı ve kültürleri alınarak damar yoluyla teikoplanin ve amikasin tedavisi başlandı. Kan ve idrar kültüründe üreme olmadı. Tedavinin 2. gününde periorbital ödemde gerileme olmayan, proptozisi artan ve ateşi yüksek seyreden olguya orbital tutulumu değerlendirmek amacıyla kraniyoorbital magnetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldı. MRG'de sol orbitada retrobulbar yerleşimli, T1 ağırlıklı kesitlerde hiperintens, kontrast verilimi sonrası çevresi kontrastlanan, lobüle tarzda, konusu laterale ve öne iten intraorbital abse ile uyumlu lezyon saptandı (Resim-1A, Resim 1B). Nöroşirurji ve göz kliniğine danışılan hastaya nasolakrimal kanal üzerinden abse drenajı uygulanarak 5,5 mL pürülan sıvı boşaltıldı. Abse materyalinin gram boyamasında gram-pozitif koklar görüldü ve kültürde metisiline dirençli *Stafilokokkus aureus* üredi. Anaerob kültür yapılamayan hastanın tedavisi vankomisin, meropenem ve klindamisin olarak düzenlendi. Tedavinin 3. gününden itibaren ateşi olmayan hastanın orbital şişliği belirgin olarak geriledi. Abse drenajını izleyen 14. günde kontrol MRG'de sol orbitada görülen lobüle formasyondaki absenin gerilediği, intraorbital enflamasyonun devam ettiği, bununla birlikte sol nazolakrimal kanal dakriyosistosel varlığı izlendi. Hastanın meropenem ve klindamisin tedavisi 10. günde kesildi, vankomisin tedavisi 4 haftaya tamamlandı. İzleminde genel durumu, klinik ve laboratuvar bulguları tamamen düzelen hasta taburcu edildi.



Resim 1A ve B. MR görüntülerinde orbital apse görünümü.

TARTIŞMA

Orbita enfeksiyonu, orbital ve periorbital dokuların infeksiyonudur [3,5]. Orbita infeksiyonlarında klinik tablo hafiften yaşamı tehdit edecek boyutlara kadar değişebilir [6]. Orbita infeksiyonları, orbital septumla ayrılmış anatomik alanlara göre, preseptal selülit, orbital selülit, subperiostal selülit, subperiostal apse, intraorbital apse ve kavernöz sinüs trombozu olarak sınıflandırılır [3]. Orbita kemiklerinin periostunun üst ve alt göz kapaklarının kenarına doğru devamı ile oluşan orbital septum, orbital yapıların infeksiyondan koruyan önemli bir yapıdır. İnfeksiyon sırasında hızla ilerleyen şişlik nedeni ile periorbital ve orbital selülit ayrımını yapmak zorlaşır [7,8]. Orbital infeksiyonlar çocukluk yaş grubunda sık görülmesinin yanı sıra kafa içi infeksiyon ve ağır sepsis gelişme riski nedeniyle önemlidir [1,9]. Orbital infeksiyonlar çocukluk çağında en sık travma, üst solunum yolu infeksiyonları, paranazal sinüzit komplikasyonu olarak görülmekle birlikte, yenidoğan döneminde konjenital dakriyosistosel ya da dakriyosistite bağlı

gelişir [2,10,11].

Orbital enfeksiyonlar BT'de orbital tutuluma göre beş evrede değerlendirilmektedirler [12]:

Evre 1: Preseptal selüllit
Evre 2: Subperiostal flegmon ve apse
Evre 3: Orbital selülit
Evre 4: Orbital apse
Evre 5: Oftalmik ven ve kavernöz sinüs trombozu

Hastamız görüntüleme yöntemleri ile değerlendirme sonrası evre 4 orbital tutulum olarak değerlendirilmiştir.

Konjenital dakriyosistosel, nazolakrimal kanal tıkanıklığının bir çeşididir ve infantil dönemde epiforanın en sık nedenidir [7,13]. Lakrimal kesenin proksimal ve distalden kistik genişlemesi sonucu ortaya çıkan dakriyosistoselin tıkanması sonucunda infeksiyon zemininde dakriyosistit ve preseptal selülit gelişebilir [1,8]. Akut dakriyosistit, orbital septumun ön kısmından köken alan ve preseptal selülit ile kendini gösteren ve abse oluşmasına zemin hazırlayan ve bu durumda görme kaybına kadar ilerleyebilen oftalmik bir acildir [14]. Hastamızda da yenidoğan döneminde gelişen sol intraorbital absenin etiyolojisinde konjenital dakriyosistosel ve stenoz saptandı. Sunduğumuz olgu gibi, dakriyosistosel genellikle tek taraflıdır ve kızlarda daha sıktır [15].

Orbital infeksiyonlarda en sık etkenler; *S. aureus* ve A grubu streptokoklardır [1,16]. Anaeroblar da etkenler arasındadır. Bazı olgularda birden fazla patojen bir arada abse oluşumuna neden olabilmektedir [16]. Hastamızda kan kültüründe üreme olmamakla birlikte, gözden alınan abse materyali kültüründe *S. aureus* saptanmıştır. Antibiyograma uygun tedaviyle hasta sekelsiz olarak iyileşmiştir.

Orbital infeksiyonlarda tanı konulur konmaz antibiyotik tedavisine başlanmalıdır [13,14]. Erken çocukluk ve yenidoğan dönemindeki hastalar kesinlikle hastaneye yatırılarak damardan antibiyotik ile tedavi edilmelidir [16]. Antibiyotik tedavisine başlanan olgularda 48-72 saat sonra antibiyotiğe yanıt yoksa orbital apse bakımından BT ya da MR ile hasta değerlendirilmelidir [6]. İnfeksiyonun orbitadan santral sinir sistemine yayılması sonucunda menenjit, epidural apse, subdural apse, kavernöz sinüs trombozu veya beyin apsesi gibi çok ciddi komplikasyonlar gelişebilir [16]. Subperiostal ve orbital abse gelişmesi durumunda cerrahi drenajın uygulanması konusunda literatürde değişik yaklaşımlar mevcuttur. Garcia ve ark. [17] 9 yaş altındaki olgularda medial yerleşimli, küçük boyutlu, ve diş infeksiyonuna ikincil olmayan apseleri medikal tedavi ile takip etmiş ve %93 oranında tıbbi tedaviye yanıt aldıklarını bildirmiştir. Boyutu büyük, tıbbi tedaviye rağmen 48 saat içinde boyutlarında gerileme gözlenmeyen, görmede azalma, proptozis ve bakış kısıtlılığına neden olan, orbitada gaz görülen durumlarda cerrahi girişim gereklidir [18,19]. Hastamız hastaneye yatırılarak damardan antibiyotik ile tedavi edilmiş, göz hareketlerinin korunmuş olması, apsenin ciltten drenajının sağlanması, klinik ve radyolojik olarak tıbbi tedaviye yanıt alınması nedeniyle cerrahi girişim gerekmemiştir.

Sonuç olarak, orbital apse yenidoğan döneminde nadir görülen bir infeksiyondur. Bu olgularda sepsis ve intrakraniyal komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalı ve en kısa sürede hastanede yatırılarak damardan antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Yenidoğan döneminde orbital apse olgularında altta yatan anatomik defekt olasılığı yüksektir. Gereken olgularda apse drenajı, tedavide kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Doğru Ü. Preseptal ve orbital sellülit. *Çocuk Enf Dergisi* 2009;3:90-3.
2. Yalaki Z, Tıraş Ü, Özkan İ, Dallar Y. Yenidoğan döneminde preseptal selülit. *Türk Ped Arş* 2010;45:295-8. http://dx.doi.org/10.4274/tpa.45.295
3. Chadler JR, Langenbrunner DJ, Stevens ER. The pathogenesis of orbital complications in acute sinusitis. *Laryncoscope* 1970;80:1414-28. http://dx.doi.org/10.1288/00005537-197009000-00007 PMid:5470225
4. Wong RK, VanderVeen DK. Presentation and management of congenital dacryocystocele. *Pediatrics* 2008;122:1108-12. http://dx.doi.org/10.1542/peds.2008-0934 PMid:18955412
5. Krohel GB, Krauss HR, Winnick J. Orbital abcess presentation, diagnosis, therapy and sequelae. *Ophthalmology*

1982;89:492-8.
PMid:7099569
6. Siddens JD, Gladstone GJ. Periorbital and orbital infections in children. *J Am Osteopath Assoc* 1992;92:226-30.
PMid:1544826
7. Olitsky SE, Nelson LB. Disorders of the eye. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company 2007:2569-615.
8. Bedwell J, Bauman NM. Management of pediatric orbital cellulitis and abscess. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;19:467-73.
http://dx.doi.org/10.1097/MOO.0b013e32834cd54a
PMid:22001661
9. Burakgazi AZ, Nurözler AN, Örnek F. Orbital enfeksiyonların etyolojik incelenmesi ve tedavisi. *Türk Oftalmoloji Gazetesi* 2006;36:332-6.
10. Rimon A, Hoffer V, Prais D, Harel L, Amir J. Periorbital cellulitis in the era of Haemophilus influenza type B vaccine: predisposing factors and etiologic agents in hospitalized children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2008;45:300-4.
http://dx.doi.org/10.3928/01913913-20080901-14
PMid:18825903
11. Mansour AM, Cheng KP, Mumma JV, et al. Congenital dacryocele. A collaborative review. *Ophthalmology* 1991;98:1744-51.
PMid:1800937
12. Ho CF, Huang YC, Wang CJ, Chiu CH, Lin TY. Clinical analysis of computed tomography-staged orbital cellulitis in children. *J Microbiol Immunol Infect* 2007;40:518-24.
PMid:18087633
13. Moubayed SP, Vu TT, Quach C, Daniel SJ. Periorbital cellulitis in the pediatric population: clinical features and management of 117 cases. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;40:266-70.
PMid:21518652
14. Maheshwari R, Maheshwari S, Shah T. Acute dacryocystitis causing orbital cellulitis and abscess. *Orbit* 2009;28:196-9.
http://dx.doi.org/10.1080/01676830902925529
PMid:19839913
15. Takahashi Y, Kakizaki H, Weng O, Chan. Manangement of congenital nasolacrimal duct obstruction. *Acta Ophthalmol* 2010;88:506-13.
http://dx.doi.org/10.1111/j.1755-3768.2009.01592.x
PMid:19681790
16. Wald ER. Periorbital ve orbital infections. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). Pediatric Infectious Diseases, 3th ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone 2003; 508-13.
17. Garcia GH, Harris GJ. Criteria for nonsurgical management of subperiosteal abscess of the orbit: analysis of outcomes 1988-1998. *Ophthalmology* 2000;107:1454-6.
http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(00)00242-6
18. Özcan AA, Esen E, Erdem E, Çiloğlu E, Tarkan Ö, Özdemir S. Orbital selülit olgularında klinik yaklaşım: Olgu serisi. *Turk J Ophtalmol* 2012;42:284-7.
19. Baring DEC, Hilmi OJ. An evidence based review of periorbital cellulitis. *Clin Otolayngol* 2011;36:57-64.
http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-4486.2011.02258.x
PMid:21232022

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2013; 3(2):147-150
doi:10.5222/buchd.2013.147

Olgu Sunumu

Down sendromlu yenidoğanın geçici myeloproliferatif hastalığını ne zaman tedavi edelim? Olgu sunumu

When should transient myeloproliferative disorder of the newborn with Down syndrome be treated? Case report

Özlem GÜL[1], Yalçın GÖKSÜGÜR[1], Mehmet DAVUTOĞLU[1], Mesut GARİPARDIÇ[2]

[1]Sütçüimam Üniversitesi Tıp Fakultesi, Çocuk Sağlığı Hastalıkları Anabilim Dalı, Kahramanmaraş
[2]Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakultesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bölümü, Van

ÖZET

Down sendromlu yenidoğanlarda görülen önemli bir hematolojik sorun, çoğu zaman kendi kendini sınırlayan ve sıklıkla 3 ay içinde spontan remisyonla sonlanan "Geçici Myeloproliferatif Bozukluk" (TMD) olarak adlandırılan durumdur. TMD'de lökositoz, trombositopeni, anemi, hepatosplenomegali, kutanoz noduller ve periferik kanda blastların varlığı karakteristik bulgulardır. Biz down sendromlu geçici myeloproliferatif hastalık tanısı alan yenidoğan olgumuzu sunduk. Bu hastaların erken dönemde tanı alması ve tedavilerinin başlamasının önemini vurgulamak istedik.

Anahtar kelimeler: Down sendromu, geçici myeloproliferatif hastalık, yenidoğan

ABSTRACT

Transient Myeloproliferative Disorder (TMD), is an important hematological disorder which is seen in newborns with Down syndrome. It is often self-limiting and spontaneous remissions occur within 3 months. Leukocytosis, thrombocytopenia, anemia, hepatosplenomegaly, the presence of cutaneous nodules and blasts in the peripheral blood are characteristic findings. We present a TMD case of newborn with Down syndrome and aimed to emphasize the importance of early diagnosis and therapy of these patients.

Key words: Down syndrome, transient myeloproliferative disease, newborn

Alındığı tarih: 15.01.2013
Kabul tarihi: 29.01.2013

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Özlem Gül, Haydarbey Mah. 32139. Sok. Asilkent Sitesi 3. Blok 16/7, Tekerek Yolu-0046-Kahramanmaraş
e-mail: ozlemburak@live.com

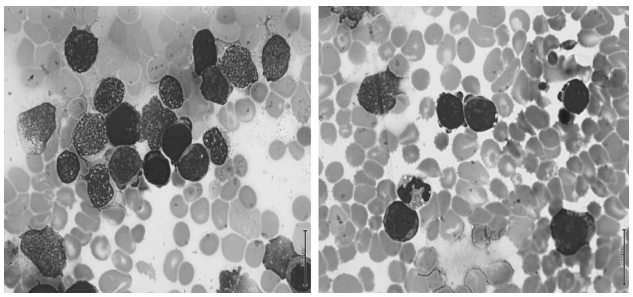
GİRİŞ

Down sendromu (DS), mental retardasyon ve ayırt ettirici yüz görünümü ile karakterize bir genetik hastalıktır ve 21. kromozomun tamamının veya kritik bir bölümünün trizomisi nedeniyle meydana gelir [(1)]. Down sendromlu çocuklarda, 4 yaş altındaki genel pediatrik populasyonla karşılaştırıldığında, çocukluk çağı akut lösemi riski artmıştır ve özellikle iki yaş altındaki DS'li çocuklarda saptanan akut lösemi olgularının çoğu akut myeloblastik lösemi (AML), bunlar arasında da en sık rastlanan tip akut megakaryoblastik lösemi (AML M7-AMKL)'dir. DS'li çocuklarda AMKL 500 kat daha fazla görülmektedir [(2)]. Periferik kanda myeloid blastların artımı ile karakterize klonal bir megakaryositozis sendromu olan ve geçici myeloproliferatif hastalık (GMPH) olarak adlandırılan tablo ise DS'li yenidoğanlarda %10 oranında görülür ve genellikle yaşamın ilk aylarında spontan remisyonla sonlanır [(3)]. Günümüzde GMPH'li hastaların AMKL'ye dönüşebileceğini öngören hiçbir klinik hematolojik veya sitogenetik parametre yoktur ve remisyona giren infantların yaklaşık %25'inde 1-3 yıl içinde lösemi gelişmektedir [(4)]. Çoğu olgu için kemoterapisiz destekleyici tedavi önerilmektedir, ancak literatürde ender de olsa kemoterapi verilen olgular sunulmuştur [(5)]. Sitotoksik tedavinin ne zaman ve hangi hastalarda başlanması gerektiği konusu tar-

tışmalıdır ve klinik bulgular, organ disfonksiyonu derecesi, sitopeninin ilerlemesi, morbiditeyi artıran durumlara göre belirlenmesi önerilmektedir [6]. Biz burada down sendromu olan ve geçici myeloproliferatif hastalık tanısı alan yenidoğan olgumuzu sunduk.

OLGU

On sekiz yaşındaki sağlıklı annenin ilk gebeliğinden, miadında hastanede baş geliş olarak normal spontan vajinal yol ile 2650 g doğan erkek bebek, doğumunun 5. saatinde bakılan kan şekerinin düşük olması üzerine küvöze alınmış. Yapılan tetkiklerinde lökosit sayısının yüksek gelmesi üzerine ileri tetkik ve tedavi amacıyla hastanemize sevk edilmiş. On sekiz yaşındaki anne ile 25 yaşındaki baba, teyze çocukları idi. Fizik muayenesinde cilt rengi ikterik, hipotonik, burun kökü basık, burunda bilateral pürülan akıntı, hipertelorizm, düşük kulaklar, takipne, 1/6 sistolik üfürüm, kol ve bacaklarda vesikülo-püstüler < 1 cm lezyonlar mevcut idi. Batında distansiyonu mevcut olup, karaciğer 4 cm, dalak 3 cm olarak midklavikuler hatta palpe edildi. Laboratuvar incelemesinde; tam kan sayımında lökosit: 129.500 /mm^3, hemoglobin: 12.6 g/dL, trombosit: 159.000/mm^3, MCV: 105 fl, RDW: %24 idi. Periferik yaymasında % 40-50 oranında iri, basofilik sitoplazmalı, sitoplazmasında granül olmayan, yer yer sitoplazmik bleblenmeler gösteren myeloblastik hücreler, makrositer eritrositler, %5-10 oranında normoblastlar mevcut idi (Resim 1). Periferik kandan yapılan flow sitometrik incelemesi myeloid aktivite ile uyumlu idi (CD13: %85, CD33: %24, CD34: %80, CD7: %85, CD117: %85, MPO (myeloperoksidaz): %7.03, TdT: %0.63). Biyokimyasal tetkiklerinde kalsiyum: 6.4 mg/dL, total bil.: 11.8 mg/dL, indirekt bil.: 11.1 mg/dL, AST: 92 UL, ALT: 128 UL, ürik asit: 9 mg/dL, LDH: 1253 U/L, total protein: 4.2 g/dL, albümin: 2.6 g/dL idi. Hastanın ekokardiyografik değerlendirmesinde patent duktus arteriozus, atrial septal defekt ve perikardial effüzyon saptandı. Genel durumu düşkün ve takipnesi olan hasta yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izleme alındı. Down sendromu, geçici myeloproliferatif hastalık ve sepsis olarak değerlendirilen hastaya antibiyoterapi başlandı ve lökoferez amacıyla kan değişimi yapıldı. Ürik asit yüksekliği nedeniyle allopürinol, albumin düşüklüğü nedeniyle human albümin verildi ve indirekt bilirubin yüksekliği nedeniyle fototerapi başlandı. Kan değişimi sonrası lökosit sayısında belirgin düşme gözlendi ancak 24 saat sonrasında (yatışının 3. günü) lökosit sayısının yine yükselmesi üzerine 5 mg/kg ARA-C (sitozin arabinozid) iki dozda başlandı. ARA-C tedavisi 7 güne tamamlanan hastaya takiplerinde trombosit-eritrosit desteği verildi. Hastamızın ilk başvuru anından taburculuğuna kadar geçen sürede tam kan sayımı sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.



Resim 1. Hastanın periferik kan yaymasında iri çekirdekli, basofilik sitoplazmalı blastik hücreler (May grunwald-Giemza boyası, x100).

Tablo 1. Hastanın yatış gününe göre lökosit, hemoglobin ve trombosit sayısının dağılımı.

Yatış günü	WBC (/mm^3)	Hb (g/dL)	Platelet (/mm^3)
1.	129500	12.6	159.000
2.	32710	13.2	103.000
3.	74530	15.4	113.000
5.	12210	13.4	102.000
11.	1870	12.4	16.000
20.	140	8.6	15.000
33.	6850	8.9	130.000

Hastamız genel durumunun iyi olması, oral alımının düzelmesi üzerine yatışının 43. gününde pediatrik hematoloji-onkoloji polikliniği, kardiyoloji polikliniği takiplerine gelmesi planlanarak önerilerle taburcu edildi.

TARTIŞMA

Down sendromlu yenidoğanlarda geçici myeloproliferatif hastalık %10 oranında gözlenmektedir ve erkeklerde daha sık görülmektedir. Genellikle yaşamın ilk üç ile yedinci ayında kendiliğinden gerileme eğiliminde olmakla beraber, %20-30'unda 3-4 yıl sonra lösemi, genellikle de AML gelişmektedir [3,5,7]. Olguların bir kısmı asemptomatik olup, periferik kandan yapılan tetkiklerde saptanır iken, bir kısmında hiperviskosite, solunum sıkıntısı, hidrops fetalis, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu, konjestif kalp yetmezliği gibi müdahale edilmesi gereken semptomlarla başvurmaktadır [8]. Hastamızda da solunum sıkıntısı, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozukluk, hiperviskosite (lökosit sayısı >100.000/mm^3) mevcut idi.

Deri lezyonları en sık görülen (%30) bulgusudur ve mavimsi-mor renkli makulopapuler lezyonlar ya da subkutan noduller gözlenmektedir [9]. Bununla beraber hastamızda olduğu gibi spesifik olmayan lezyonlar da görülebilir.

Tam kan sayımında genellikle lökosit sayısı artmıştır ve trombositopeni eşlik eder, ancak trombosit sayısı normal de olabilir. Periferik kan yaymasında iri çekirdekli, bazofilik sitoplazmalı blastik hücreler görülmektedir.

Son zamanlarda yalnızca DS'li GMPH ve AML hastalarında görüldüğü anlaşılan X'e bağlı GATA1 mutasyonu ile megakaryositlerin, eritroid hücrelerin, mast hücrelerin ve eosinofillerin düzgün gelişmesi için gerekli transkripsiyon faktörü kodlanamamakta ve geçici megakaryosit artışına neden olmaktadır. Ancak, GATA1 mutasyon sekanslarında AML-GMPH arasında fark saptanmamış, progresyon ve AML'ye dönüşüm konusunda güvenilir bir parametre olarak kabul edilmemektedir [10]. Bu konu ile ilgili olarak, hematopoezde düzenleyici rolü olan 21. kromozomun trizomisi ve GATA-1 mutasyonu ile intrauterin dönemde hematopoetik kök hücrede transient maturasyon bozukluğu oluştuğu, yenidoğan döneminden sonra regresyon olmakta, ancak ilk 4 yaşta gelişen başka bir ek mutasyon (telomeraz, p53 vb) sonucu lösemi geliştiği hipotezi öne sürülmektedir (multistep lökomogenezis). Bu mutasyona ek olarak nasıl rolü olduğu net olarak bilinmeyen JAK2, JAK3, FTL3 ve TP53 mutasyonları AMKL'ye dönüşen olgularda gösterilmiştir (Malkin ve ark. 2000; Hirose ve ark. 2003; De Vita ve ark. 2007; Kiyoi ve ark. 2007; Klusmann ve ark. 2007; Norton ve ark. 2007; Malinge ve ark. 2008; Sato ve ark. 2008).

Yenidoğanda GMPH'da tedaviye karar verirken birçok fikir öne sürülmüştür. Çoğu olgu için GMPH'nın tedavisi destekleyici şeklinde konservatiftir. Lökosit sayısının çok artması durumunda hiperlökositozun komplikasyonlarından kaçınmak amacıyla lökoferez düşünülmelidir. Spontan remisyon olması nedeniyle hiperlökositoz, ileri derecede batın distansiyonu ve hepatomegali, karaciğer-böbrek fonksiyon bozukluğu olmadıkça kemoterapi önerilmemektedir [11]. Hirabayashi ve ark. tarafından 25 down sendromlu GMPH'li hasta geriye yönelik olarak incelenmiş. Karaciğerde fibrozisin biyopsi ile gösterilmesi, KC fonksiyon testlerinde bozulma (PT uzaması, direkt bilirubin artışı, asit tespit edilmesi), solunum yetmezliği ya da zayıf emmeye neden olabilecek hepatosplenomegali varlığı ve artmış hyaluronik asit (>500 u/l) düzeyi olması kemoterapi başlanması açısından yüksek risk grubu olarak belirlenmiştir [12]. Tedavi kararı, klinik bulgular, organ disfonksiyonunun derecesi, birlikte görülen ve morbiditeyi artıran durumlar ve organomegali ile sitopeninin klinik olarak ilerlemesine göre bireyselleştirilmelidir [6]. Kemoterapotik ilaç seçiminde down sendromlu ve AML'li hastaların sitarabin ve daunorubisine karşı artmış hassasiyetleri olması önemlidir [13]. Son zamanlarda down sendromlu hastaların blastlarında sitarabini katabolize eden bir enzim olan sitidin deaminazı kodlayan genin transkripsiyonunda azalma bildirilmiştir. GATA1 mutasyonlarının hedef genlerin düzenlenmesini sağlayarak, bu hastalardaki sitarabin hassasiyeti ve yüksek olaysız sağ kalıma katkıda bulunduğu öne sürülmüştür [14]. Ayrıca AMKL'ye dönüşen olgularda gösterilmiş bir mutasyon olan JAK3 inhibi-

törü WHI-P131 (JAK3 inhibitör I), WHI-P154 (JAK3 inhibitör II) kullanımının lösemiye dönüşümü engellediği bildirilmiştir [15]. Hastamızda da hiperlökositoz, solunum yetmezliği ve hepatosplenomegali mevcut idi. Gelişinde hiperlökositozunun olması nedeniyle exchange transfüzyon yapıldı. Kontrol kan sayımlarında yine yükselme eğilimi göstermesi ve hastanın kliniğinin kötüleşmesi üzerine sitarabin 5 mg/kg/gün 7 gün verildi. Takipleri polikliniğimizde devam eden hastanın aralıklı tam kan sayımı ve periferik yayması tetkik edilmektedir.

Sonuç olarak, down sendromu olan ve hiperlökositoz ile başvuran hastalarda GMPH düşünülmelidir. Hastanın klinik seyrine göre tedavisi planlanmalı ve kötü klinik ile başvuran hastalarda hiperlökositoza karşı parsiyel exchange, kliniğin progresif olarak bozulması durumunda gecikmeden kemoterapi verilmelidir. Bu hastalar lösemiye dönüşüm açısından aralıklı olarak takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Down JL. Observations on an ethnic classification of idiots. London Hosp Clin Lect Rep 1866. *Ment Retard* 1995;33:54-6.
   PMid:7707939
2. Zipursky A, Thorner P, De Harven E, Christensen H, Doyle J. Myelodysplasia and acute megakaryoblastic leukemia in Downís syndrome. *Leuk Res* 1994;18:163-171.
   http://dx.doi.org/10.1016/0145-2126(94)90111-2
3. Reyes ZS, Bashir W, Pathare A. Transient Myeloproliferative Disorder and Down syndrome. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2012;12:498-502.
   PMid:23275848 PMCid:PMC3524001
4. Hitzler JK, Zipursky A. Origins of leukemia in children with down syndrome. *Nat Rev Canver* 2005;5:11-9.
5. Massey GV, Zipursky A, Chang MN, Doyle JJ, Nasim S, Taub JW, et al. Children's Oncology Group (COG). A prospective study of the natural history of transient leukemia (TL) in neonates with Down syndrome (DS): Children's Oncology Group (COG) study POG-9481. *Blood* 2006;107:4606-13.
   http://dx.doi.org/10.1182/blood-2005-06-2448
   PMid:16469874
6. Canpolat Cengiz. Down sendromu ve lösemi. *Pediatrik Hematoloji* 2011:641-50.
7. Homans AC, Verissimo AM, Vlacha V. Transient abnormal myelopoiesis of infancy associated with trisomy 21. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1993;15(4):392-9.
   PMid:8214361
8. Alan S. Gamis, 1 Todd A, et al. Natural history of transient myeloproliferative disorder clinically diagnosed in Down syndrome neonates: a report from the Childrenís Oncology Group Study A2971. *Blood* 2011;118:6752-9.
   http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-04-350017
   PMid:21849481 PMCid:PMC3245202
9. Solky BA, Yang FC, Xu X, Levins P. Transient myeloproliferative disorder causing a vesiculopustular eruption in a pheno typically normal neonate. *Pediatr Dermatol* 2004;21(5):551-4.
   http://dx.doi.org/10.1111/j.0736-8046.2004.21505.x
   PMid:15461760
10. Alford KA, Reinhardt K, Garnett C, et al. International Myeloid Leukemia-Down Syndrome Study Group. Analysis of GATA1 mutations in Down syndrome transient myeloproliferative disorder and myeloid leukemia. *Blood* 2011, 25;118:2222-38.
    http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-03-342774
    PMid:21715302
11. Grundy RG, Martinez A, Kompski H, et al. Spontaneous remission of congenital leukemia: a case for conservative treatment. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22:252-5.
    http://dx.doi.org/10.1097/00043426-200005000-00011
    PMid:10864057
12. Hirabayashi K, Shiohara M, Takahashi D, et al. Retrospective analysis of risk factors for development of liver dysfunction in transient leukemia of Down syndrome. *Leuk Lymphoma* 2011;52(8):1523-7.
    http://dx.doi.org/10.3109/10428194.2011.573888
    PMid:21651434
13. Taub JW, Ge Y. Down syndrome, drug metabolism and chromosome 21. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:33-9.
    http://dx.doi.org/10.1002/pbc.20092
    PMid:15390307
14. Taub JW, Huang x, Matherly LH, et al. Expression of chromosome 21-localized genes in acute myeloid leukemia: differences between Down syndrome and non- Down syndrome blast cells and relationship to in vitro sensitivity to cytosine arabinoside and daunorubicin. *Blood* 1999;94:1393-1400.
    PMid:10438727
15. Sato T, Toki T, Kanezaki R, et al. Functional analysis of JAK3 mutations in transient myeloproliferative disorder and acute megakaryoblastic leukaemia accompanying Down syndrome. *Br J Haematol* 2008;141:681-8.
    http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07081.x
    PMid:18397343

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2013; 3(2):151-152
doi:10.5222/buchd.2013.151

An Air-Rifle pellet stuck into pericardium

Perikarda saplanmış havalı tüfek mermisi

Utku KARAARSLAN[1], Nejat SARIOSMANOĞLU[2], Rana İŞGÜDER[1], Hasan AĞIN[1], Nurettin ÜNAL[3]

[1]Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi, İzmir
[2]Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Çocuk Kalp ve Damar Cerrahi Kliniği, İzmir
[3]Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İzmir

To the editor;

An 8-year-old girl admitted to hospital after being shot with an air powered gun by a tourist who was shooting the balloons on the sea. A 4.5 mm caliber pellet entered her body from a distance of 5 meters. After the incident she was fully conscious, hemodynamically stable with some pain at wound area. On examination, we detected a 5x5 mm entrance site of the pellet on the right anterior axillary line at the level of third interspace with no exit wound existed. Other findings was unremarkable except for decreased breathing sounds heard over the basal region of the right lung. Chest radiograms showed a pellet under the sternum in anterior mediastinal area (Figure 1). Two-dimentional echocardiography revealed normal systolic and valvular functions without pericardial effusion. A non-surgical management planned initially. But she underwent an emergent operation for pellet removal from anterior mediastinum because of new onset ventricular extrasystoles on the second day of the follow-up period. Two defects at median and inferior lobes of the right lung were fixed by primary sutures. During the operation we saw that the pellet was stuck into the pericardium of the right ventricle. After an explorative pericardiotomy, a small bruise at myocardium was observed without any pericardial effusion. Her subsequent course was uneventful and she was discharged on the postoperative 5th day.

Air rifle is a type of gun that fires projectiles by compressing air or other gas sources. First samples of these guns were developed in the 16th century. Owing to technological advances, muzzle velocites and rifle ranges increased gradually. Currently the muzzle velocity of air guns can range from approximately 45 m/sec to 360 m/sec, similar to traditional firearm pistols. Air guns are used commonly for hunting, recreational shooting, and competitive sports worldwide. These guns are also used for balloon shooting, on the sea surface, as a trendy touristic activity in Turkey.

Both low-and high-velocity air rifles can cause serious injuries or even death, especially in children [(1)]. Bratton et al. [(2)] reported clinical courses of injured patients from three states of US with 30% fatality from intracranial injures. Bhattacharyya et al. [(3)] reported a case series of 42 non-powder gun injured children. Fifty percent of their cases had undergone surgical interventions and discharged from the hospital after an average of 7 days. Homicides and suicides related with air-gun usage have been also reported [(4,5)]. In United States 49% of the children in 5 to 14 years of age, mostly males, were reportedly had been victims of nonpowder gun injuries [(6)].

Gunshot injuries occur by two mechanisms; the first one is crushing and laceration of the tissue through the passage of a projectile and the second is due to radial elastic deformation when the tissue stretches as rapidly moving and rotating projectile passes through it. Nonpowder firearm projectiles are so light and lose their velocity so quickly that the mechanism of injury is solely due to tissue destruction. It is reported that a velocitiy of 50 m/sec and 65 m/sec is enough to penetrate skin and bone, respectively. This injury may be harmfull and fatal if the projectile hits vital organs like brain, heart, lungs and great vessels. Recently, DeCou et al. [(7)] reported three

Alındığı tarihi: 17.01.2013
Kabul tarihi: 25.03.2013
Yazışma adresi: Uzm. Dr. Utku Karaarslan, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi, İzmir
e-mail: drutkum@gmail.com
Note: This case was represented at poster session of 9th Congress Of Pediatric Emergency Medicine And Intensive Care 2012, Antalya, Turkey

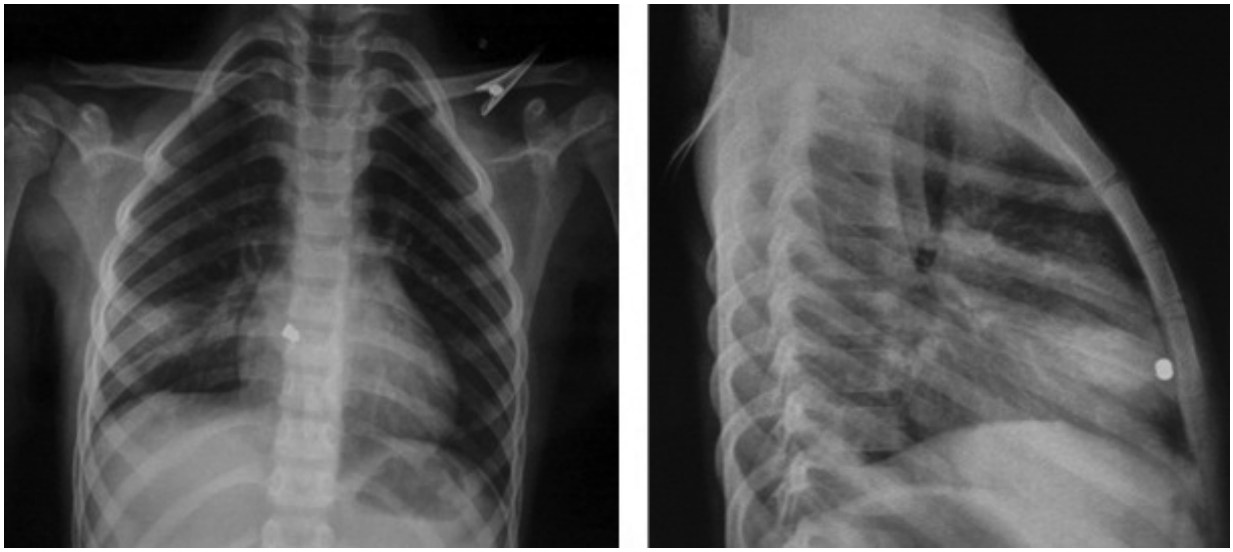


Figure 1. Anteroposterior and lateral chest radiographs with radiopaque pellet visualized in the anterior mediastinum.

boys with life-threatening air rifle injuries requiring surgical intervention. Surgical management of an intracardiac projectile may not be required if the heart cavity is intact [8]. However mortality on the 5th day of non-surgical follow up of a intracardiac projectile has been reported [9].

Because of ensuing potentially serious injuries, air rifle wounds should be evaluated carefully. After the first stablization (airway, breathing and circulation; ABCs) of the patient with an air rifle injury to heart, the presence of a potential pericardial tamponade, embolisation of the projectile, cardiac function and structural integrity should be assessed.

In this case we decided on a non-surgical follow up because of the stable vital signs and normal echocardiographic findings. However ventricular extrasystoles auscultated on the second day of follow up required a surgical intervention.

In some countries these guns have still been used as toys, and there is no legal sanction for carrying them. In Turkey there are no restrictions and no requirement for registration for selling or carrying air guns and gas compressed guns.

In conclusion air rifles are potentialy lethal weapons, and they may cause serious injuries in children. An air rifle injury should be managed as carefully as a firearm injury. So they should not be considered as toys. Moreover, usage of these weapons should be controlled with laws.

REFERENCES

1. Scribano PV, Nance M, Reilly P, Sing RF, Selbst SM. Pediatric nonpowder firearm injuries: outcomes in an urban pediatric setting. *Pediatrics* 1997;100(4):E5. http://dx.doi.org/10.1542/peds.100.4.e5 PMid:9310538
2. Bratton SL, Dowd MD, Brogan TV, Hegenbarth MA. Serious and fatal air gun injuries: more than meets the eye. *Pediatrics* 1997;100(4):609-12. http://dx.doi.org/10.1542/peds.100.4.609 PMid:9310513
3. Bhattacharyya N, Bethel CA, Caniano DA, et al. The childhood air gun: serious injuries and surgical interventions. *Pediatr Emerg Care* 1998;14(3):188-90. http://dx.doi.org/10.1097/00006565-199806000-00003 PMid:9655659
4. Aslan S, Uzkeser M, Katirci Y, et al. Air guns: toys or weapons? *Am J Forensic Med Pathol* 2006;27(3):260-2. http://dx.doi.org/10.1097/01.paf.0000220919.45493.af PMid:16936506
5. Bligh-Glover WZ. One-in-a-million shot: a homicidal thoracic air rifle wound, a case report, and a review of the literature. *Am J Forensic Med Pathol* 2012;33(1):98-101. http://dx.doi.org/10.1097/PAF.0b013e318221b8a9 PMid:21860323
6. Laraque D. Injury risk of nonpowder guns. *Pediatrics* 2004;114(5):1357-61. http://dx.doi.org/10.1542/peds.2004-1799 PMid:15520121
7. DeCou JM, Abrams RS, Miller RS, Touloukian RJ, Gauderer MW. Life-threatening air rifle injuries to the heart in three boys. *J Pediatr Surg* 2000;35(5):785-7. http://dx.doi.org/10.1053/jpsu.2000.6079 PMid:10813350
8. Klein JA, Nowak JE, Sutherell JS, Wheeler DS. Nonsurgical management of cardiac missiles. *Pediatr Emerg Care* 2010;26(1):36-8. http://dx.doi.org/10.1097/PEC.0b013e3181c39a39 PMid:20065828
9. Fernandez LG, Radhakrishnan J, Gordon RT, et al. Thoracic BB injuries in pediatric patients. *The Journal of Trauma* 1995;38(3):384-9. http://dx.doi.org/10.1097/00005373-199503000-00017 PMid:7897723