ISSN 2146-2372
e-ISSN 1309-9566

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

Nisan / April 2016 Cilt / Volume 6 Sayı / Number 1

Editör (Editor)
Doç. Dr. Hurşit APA

Yardımcı Editörler (Associate editors)
Doç. Dr. Şebnem ÇALKAVUR
Doç. Dr. İlker DEVRİM
Doç. Dr. Gülden DİNİZ (agdiniz@gmail.com)
Doç. Dr. Timur MEŞE
Uz. Dr. Birsen TUĞLU

Sahibi / Owner on Behalf of İzmir Dr. Behcet Uz Children's Hospital: Doç. Dr. Hurşit APA

Yazı işleri müdürü / Publishing manager: Doç. Dr. İlker DEVRİM

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

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

Bu derginin İngilizce danışmanlığı, Kazancı Medikal Tercüme'den tıbbi çevirmen Yrd. Doç. Dr. Gürkan Kazancı tarafından yapılmıştır.

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
(Nisan-Ağustos-Aralık)
(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)

Cezmi AKKIN
Murat ANIL
Ömer AYDEMİR
Maşallah BARAN
İlknur BOSTANCI
Demet CAN
Şebnem ÇALKAVUR
İlker DEVRİM
Gülden DİNİZ
Nuray DUMAN
Çiğdem ECEVİT
Erhan ESER
Münevver HOŞGÖR
Sema KALKAN UCAR
Feyza KOÇ
Timur MEŞE
Nazmi NARİN
Mustafa OLGUNER
Özmert ÖZDEMİR
Süheyla SURUCUOĞLU
Hülya TOSUN YILDIRIM
Aycan ÜNALP

DANIŞMA KURULU (ADVISORY BOARD)

Doç. Dr. Hasan AĞIN
Prof. Dr. Cezmi AKKIN
Prof. Dr. Safiye AKTAŞ
Uz. Dr. Serdar ALTINÖZ
Doç. Dr. Murat ANIL
Doç. Dr. Hurşit APA
Doç. Dr. Sertaç ARSLANOĞLU (İtalya)
Doç. Dr. Suna ASİLSOY
Uz. Dr. Berna ATABAY
Doç. Dr. Füsun ATLIHAN
Prof. Dr. Zehra AYCAN
Uz. Dr. Özlem BAĞ
Prof. Dr. Mustafa BAK
Doç. Dr. Arzu BAKIRTAŞ
Doç. Dr. Maşallah BARAN
Doç. Dr. Nuri BAYRAM
Doç. Dr. Özlem BEKEM SOYLU
Prof. Dr. İlknur BOSTANCI
Doç. Dr. Demet CAN
Uz. Dr. Şükrü CANGAR
Doç. Dr. Şebnem ÇALKAVUR
Uz. Dr. Tanju ÇELİK
Prof. Dr. Salih ÇETİNKURŞUN
Doç. Dr. Korcan DEMİR
Uz. Dr. Bengü DEMİRAĞ
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
Uz. Dr. Cahit Barış ERDUR
Prof. Dr. Betül ERSOY
Prof. Dr. Erhan ESER
Doç. Dr. Ferah GENEL
Doç. Dr. Nesrin GÜLEZ
Uz. Dr. Pamir GÜLEZ
Doç. Dr. İlker GÜNAY
Doç. Dr. Türkan GÜNAY
Uz. Dr. Murat HIZARCIOĞLU
Doç. Dr. Münevver HOŞGÖR
Doç. Dr. Dilek İNCE
Uz. Dr. Rana İŞGÜDER
Doç. Dr. Sema KALKAN UÇAR
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
Doç. Dr. Timur MEŞE
Prof. Dr. Nazmi NARİN
Prof. Dr. Nur OLGUN
Prof. Dr. Mustafa OLGUNER
Doç. Dr. Özgür OLUKMAN
Prof. Dr. Resmiye ORAL (ABD)
Doç. Dr. Ragıp ORTAÇ
Uz. Dr. Yeşim OYMAK
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. Behzat ÖZKAN
Prof. Dr. K. Uğur ÖZKAN
Uz. Dr. Aysel ÖZTÜRK
Prof. Dr. Osman Nejat SARIOSMANOĞLU
Uz. Dr. Arzu ŞENCAN
Prof. Dr. Aydın ŞENCAN
Doç. Dr. Erkin SERDAROĞLU
Prof. Dr. Gül SERDAROĞLU
Prof. Dr. Oğuz SÖYLEMEZOĞLU
Prof. Dr. Süheyla SÜRÜCÜOĞLU
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. Birsen TUĞLU
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
Doç. Dr. Murat YILMAZER

İÇİNDEKİLER

Derleme / Review

Çocuklarda hipolipidemiler
Hypolipodemias in children
C.B. ERDUR, Y. GÜZİN **1-8**

Çocuğun cinsel istismarının değerlendirilmesinde yeni model: Çocuk İzlem Merkezleri
A new model in evaluating child sexual abuse: Child Advocacy Centers
Ö. BAĞ, S. ALŞEN **9-14**

Klinik Araştırmalar / Clinical Investigations

KIDSCREEN yaşam kalitesi ölçeği özbildirim ve vekil ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması: Ebeveynler çocuklarının yaşam kalitesini ne kadar öngörebiliyor?
Comparison of the self and the proxy versions of the KIDSCREEN quality of life scale: To what extend can parents predict quality of life of their children?
H. BAYDUR, D. ERGİN, G. GERÇEKLİOĞLU, E. ESER **15-24**

Dirençli vernal keratokonjonktivit olgularında topikal siklosporin A tedavisinin değerlendirilmesi
Evaluation of the topical cyclosporin-A therapy in patients with persistent vernal keratoconjunctivitis
G. BAŞER, U. ÜNSAL **25-27**

Sütçocuklarında atopik dermatit ağırlığı ile serum TSLP ve TARC düzeyleri arasındaki ilişki
The relationship between serum TSLP and TARC levels with the severity of atopic dermatitis in infants
F. BİRTEKOCAK, P. UYSAL, A. BÜYÜKÖZTÜRK KARUL **28-36**

Silmarin nöroblastom hücrelerinde pro-inflamatuvar sitokin üretimini düzenleyerek sisplatin ile birlikte hücre ölümünü etkiler mi?
Does silymarin combined with cisplatin affect neuroblastoma cell death via pro-inflammatory cytokine production?
Z. ALTUN, E. ÇECEN, A. PAMUKOĞLU, S. AKTAŞ, N. OLGUN **37-45**

Çocuk hastalarda klasik ve ProSeal laringeal maske (LMA) karşılaştırılması
Comparison of classic, and ProSeal laryngeal mask airways (LMA) in pediatric patients
G. GÜNGÖR, P. SUTAŞ BOZKURT, L. YÜCEYAR **46-52**

Evaluation of endothelial function and platelet activation in dyslipidemic children
Dislipidemik çocuklarda endotelyal fonksiyon ve trombosit aktivasyonunun değerlendirilmesi
S. KALKAN UÇAR, Y. DELEN AKÇAY, T. KOLOĞLU, E. LEVENT, E. YILDIRIM SÖZMEN, M. ÇOKER .. **53-58**

Anne ve babalar çocukların olduğu ortamlarda sigara içmekten neden kaçınmazlar?
Why parents do not abstain from smoking in the vicinity of their children?
D. ASLAN, E. KOÇ, E.N. ÖZMERT, S. ACAR VAZİOĞLU **59-64**

İÇİNDEKİLER (devam)

İşeme bozukluklarının iyileştirilmesinde kabızlık tedavisinin rolü
Role of the treatment of functional constipation for improving voiding dysfunctions
M. CAN, A. SAYAN **65-72**

Erzurum ilinde 1-18 yaş çocuklarda histopatolojik olarak Helicobacter pylori sıklığı
Histopathological frequency of Helicobacter pylori in children aged between 1-18 years in the Erzurum province
Ş. ERDOĞAN DURMUŞ, H. BALTA, S. AKALP ÖZMEN, A. KURT, İ. ÇALIK, A.E. BİLİCİ, F. ERDOĞAN .. **73-77**

Olgu Sunumları / Case Reports
Neonatal hiperekpleksia: Bir olgu sunumu
Neonatal hyperexplexia: A case report
E. ÇALIŞICI, H. OĞRAG, B. SAYGILI KARAGÖL **78-80**

Hipo/hiperkalsemi ile giden subkutan yağ dokusu nekrozu ve brakiyal pleksopati
Subcutaneous fat necrosis associated with hypo/hypercalcemia and brachial plexopathy
S. YİMENİCİOĞLU, M.F. YİMENİCİOĞLU, A. TÜRKELİ, A. EKİCİ, D. AÇIKALIN, V.N. BAŞ **81-84**

Yenidoğan döneminde ender görülen taşikardiyomiyopatili bir olgu
A case with a rare supraventricular tachycardiamyopathy in the neonatal period
Ş. BALLI, E.Z. BASAR, G. AKGÜN, İ.K. YÜCEL, O. BULUT **85-88**

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2016; 6(1):1-8
doi:10.5222/buchd.2016.001

Derleme

Çocuklarda hipolipidemiler

Hypolipodemias in children

Cahit Barış ERDUR, Yiğithan GÜZİN

Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Cerrahi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Servisi, İzmir

ÖZ

Plazma lipoprotein düzeylerinin düşüklüğü ile karşımıza çıkan hipolipidemiler primer (genetik) veya sekonder (kazanılmış) nedenlere bağlı olabilir. Hiperlipidemilerin aksine, hipolipidemilerin neden ve sonuçları konularında klinisyenlerin farkındalığı çoğu zaman yeterli olmamaktadır. Bununla birlikte, hipolipidemiler altta yatan ciddi bir sorunun göstergesi olabilir. Açıklanamayan hipolipidemilerin olası nedenleri kesinlikle araştırılmalıdır. Bu makalede, çocuklarda primer ve sekonder hipolipidemilerin nedenleri ve mekanizmaları tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Hipolipidemi, çocuklar

ABSTRACT

Hypolipidemia is defined as a decrease in plasma lipoprotein caused by primary (genetic) or secondary (acquired) factors. Unlike hyperlipidemia, physicians are usually inadequately aware of hypolipidemia, its causes and consequences. However, hypolipidemias can be a marker for an underlying, serious problem. Unexplained hypolipidemias should always be investigated for their possible causes. In this report, causes and mechanisms of primary and secondary hypolipidemias in children were discussed.

Key words: Hypolipodemia, children

Alındığı tarih: 30.07.2015
Kabul tarihi: 28.10.2015

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Cahit Barış Erdur, Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Süt-2 Servisi, Alsancak-İzmir
e-mail: bariserdur@yahoo.com

GİRİŞ

Hipolipidemi plazma lipoprotein düzeylerinde primer (genetik) veya sekonder (kazanılmış) faktörlere bağlı olarak gelişen düşüklüktür. İlk kez 1911 yılında Chauffard ve ark. tarafından aktif tüberkülozlu bir hastada tanımlanmıştır [(1)]. Ancak geçen bir asırlık süre içerisinde hem erişkin hem de çocuk hastalarda hipolipidemiler ile ilgili çok az sayıda yayın bulunmaktadır. Hipolipidemiler altta yatan önemli bir hastalığın göstergesi olabileceği gibi, kendisi de çeşitli bozukluklara yol açabilmektedir. Bu makalede çocukluk çağında hipolipidemiye yol açan durumlar tartışılmıştır.

Tanım

Hipolipidemi, plazma lipoprotein düzeylerinin düşük olması olarak tanımlanmaktadır. Çocuklarda yaşlara göre plazma lipoprotein beşinci persantil değerleri Tablo 1'de verilmiştir [(2)]. Ancak hangi değerlerin hipolipidemi için alt sınır kabul edilmesi gerektiği konusunda kesin bilgiler yoktur.

Epidemiyoloji

Çocukluk çağında hipolipidemilerin sıklığı bilinmemektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada, sağlıklı 1479 erişkin erkek taranmış ve hipolipidemi sıklığı beyazlarda %1.8 iken, zencilerde %3.6 bulunmuştur [(3)]. Herhangi bir nedenle hastaneye yatırılmış erişkinlerde hipolipidemi sıklığı %0,5 ile 6.2 arasında bildirilmiş ve erkeklerde daha sık bulunmuştur [(4-7)].

Etiyoloji ve Sınıflama

Çocukluk çağında hipolipidemiler sekonder ve primer olarak iki grupta incelenmektedir. Sekonder hipolipidemiler lipid metabolizması ile ilgili primer

Tablo 1. Çocuklarda yaşlara göre beşinci persantil plazma kolesterol ve trigliserit düzeyleri.

Yaş Grupları	Trigliserit (mg/dl)	Total Kolesterol (mg/dl)	"Low dansity lipoprotein" (LDL) (mg/dl)	"High Density Lipoprotein" (HDL) (mg/dl)
Kord kanı	14	42	17	13
1-4 yaş				
erkek	29	114	Bilinmiyor	Bilinmiyor
kız	34	112	Bilinmiyor	Bilinmiyor
5-9 yaş				
erkek	28	125	63	38
kız	32	131	68	36
10-14 yaş				
erkek	33	124	64	37
kız	39	125	68	37
15-19 yaş				
erkek	38	118	62	30
kız	36	118	59	35

bir bozukluk olmadan ortaya çıkarlar. Primer hipolipidemiler ise lipid metabolizmasındaki bir monogenik bozukluktan kaynaklanırlar.

A) Sekonder hipolipidemiler

Primer hipolipidemilerden daha sık görülürler. Karaciğer hastalıkları, sepsis, malign hastalıklar, postoperatif dönem, kronik enflamatuvar hastalıklar, malabsorpsiyon veya malnutrisyon ile seyreden durumlar ve bazı endokrinolojik bozukluklar sekonder hipolipidemiye neden olabilir. Crook ve ark. [7] bir yıl boyunca hastanede yatan bütün hastaları içeren bir çalışmada, 57 hastada (%0,5) hipokolesterolemi (plazma kolesterolu <3 mmol/l) bulmuşlardır. Aynı çalışmada plazma kolesterol düzeyi ile albumin düzeyleri arasında korelasyon olduğu görülmüş ve ağır hipokolesterolemili (<1,5 mmol/l) hastalarda mortalite (%71), olmayanlara göre (%3) yüksek saptanmıştır. Sekonder hipolpidemi durumlarında altta yatan hastalık tedavi edilmelidir.

Sık görülen sekonder hipolipidemi nedenleri

Anemiler

Anemili hastalarda prolifere olan eritroid seri hücrelerinin artmış kolesterol gereksinimi hipolipidemiye yol açabilir. Artmış makrofaj koloni stimüle edici faktörün serum kolesterol düzeylerini düşürücü etkisi, "Low density lipoprotein" (LDL) katabolizmasını artıran LDL'ye yönelik otoantikorlar ve hipersplenizm durumu anemili hastalarda hipolipidemi nedeni olarak öne sürülmüştür [8-10].

Kronik hastalıklar, onkolojik hastalıklar ve yoğun bakım hastaları

Bu hastalarda genellikle benzer mekanizmalar tanımlanmıştır. Beslenme yetersizliği, hepatik sentezin azalması ve proinflamatuvar sitokinlerin (IL-6, IL-10, TNF) lipid metabozlizması üzerine etkileri hipolipidemiye yol açabilir [11-15]. Ayrıca akut faz yanıtı olarak hipolipidemi görülebilir [16]. Malign hücrelerde LDL reseptör aktivitesinin artışı gösterilmiştir [17]. Kronik karaciğer hastalıklarında hepatik sentezde azalma temel etkendir [18].

Hipertiroidi

Hipertiroidili hastalarda LDL reseptör aktivitesinde ve LDL katabolizmasında artış görülür. Ayrıca kolesterolün safra ile atılımı artar [19,20].

Enfeksiyonlar

Akut, kronik, bakteriyel, viral, parazitik tüm enfeksiyonlarda hipolipidemi ortaya çıkabilir. Proinflamatuvar sitokinlerin lipid metabolizmasına olan etkilerine bağlı olarak görülür [21].

Malabsorpsiyon sendromları

Diyetteki yağlar lipoproteinlerin eksojen kaynağıdır.

Beslenme yetersizliğinde olduğu gibi yağ emilim bozukluğu olan durumlarda da hipolipidemi gözlenebilir [22].

B) Primer hipolipidemiler:

Sekonder hipolipidemilere oranla daha az sıklıkta karşımıza çıkmaktadırlar. Lipid metabolizmasındaki genetik bir bozukluktan kaynaklanırlar.

Primer hipolipidemiler düşük "Low Dansity Lipoprotein" (LDL) ve "High Dansity Lipoprotein" (HDL) nedenleri olarak iki grupta incelenir.

1) Düşük LDL nedenleri:

İntestinal yolda lipidlerin transportu üç aşamada gerçekleşir. Önce lümende diyetteki yağlar emulsifiye ve hidrolize olur. İkinci aşamada hidrolize yağlar enterositlere alınır. Son aşamada enterositlerde yeniden sentezlenme, lipoprotein olarak paketlenme ve sekresyon gerçekleşir. Yemek sonrası intestinal şilomikron oluşumu yağ ve yağda eriyen vitaminlerin emilimi için zorunlu basamaktır. Şilomikron oluşum aşamasında Apo B8, mikrozomal transfer protein (MTP) ve Sar1B GTPase proteinleri gereklidir. Apo B8 geninde defekt sonucu familyal hipobetalipoproteinemi, MTP geninde defekt sonucu abetalipoproteinemi, Sar1B GTPase geninde defekt sonucu şilomikron retansiyon hastalığı oluşur.

a) Abetalipoproteinemi
(Bassen-Kornzweig Sendromu) (ABL)

MTP geninde mutasyon sonucu oluşur. Çoğu mutasyon proteinin kısalması ve fonksiyon kaybına neden olarak hastalığa yol açar. Bazı missense mutasyonlar ise hafif formlara neden olur. Otozomal resesif geçiş gösterir. Heterozigot olgularda klinik ve labarotuar bulguları normaldir. Homozigot olgularda ise bulgular infantil dönemde başlar [23]. Gastrointestinal sistem bulguları olarak klinikte steatore ve batında distansiyon ilk aylarda başlar. Yağlı beslenme ile artarak devam eder. Hastaların yağdan kaçınmayı öğrenmesi ile yaşla beraber azalma görülür. Büyüme geriliği sık görülen bir bulgudur. Hastalarda hepatomegali ve hepatosteatoz görülür. Karaciğer hastalığının siroza ilerlemesi ve karaciğer nakli gerektirmesi enderdir [24]. Gastrointestinal sistem dışı bulgulardan nörolojik bulgular yaş ilerledikçe ortaya çıkar. E vitamini tedavisine rağmen oluşabilir. En önemli temel patoloji demiyelinizasyondur. Klinikte karşımıza ataksi, Romberg pozitifliği, tremor, dizartri, dismetri, disdiadokokinezi, derin tendon reflekslerinde azalma, parestezi, fasiyal paralizi şeklinde çıkabilir [24]. Nörolojik tablo Freidreich ataksisini andırmaktadır. Göz ile ilgili ilk bulgular gece körlüğü ve renk ayrımında bozulmadır. Pigmental retinal dejenerasyon görülebilir, E vitamini tedavisi ile progresyon azalır. Kseroftalmi ve korneal ülserasyon A vitamini eksikliğine bağlıdır [24]. Kas tutulumu hem düz hem çizgili kasları tutabilir. Mortalite nedenleri arasındadır. Kardiyomyopati görülebilmesine karşın bu hastalarda hipokolesterolemi nedeniyle koroner kalp hastalıkları çok enderdir [24]. Laboratuvarda periferik yaymada akantositozis görülmesi en erken bulgudur. Dolaşan eritrositlerin %50-100'ü akantosit şeklinde görülür. Anemi hemolize bağlı olarak ortaya çıkar. Apo B içeren tüm lipoproteinler serumda düşük saptanır. Açlık plazma kolesterolü 20-50 mg/dl'nin, trigliserit 10 mg/dl'nin altındadır. Sentezde azalma ve eliminasyonda hızlanma nedeni ile HDL kolesterol düzeylerinde %50'ye varan düşüşler olabilir. Yağlı beslenmeden sonra plazmada şilomikron görülmez. Lipoprotein elektroforezinde prebeta ve beta bandı yoktur. Serum E vitamini düzeyinde belirgin azalma, protrombin zamanı uzaması ve transaminaz yüksekliği diğer laboratuvar bulguları olarak karşımıza çıkar. İnce bağırsak biyopsisinde enterositlerde yağ vakuolleri görülür. Maternal abetalipoproteinemide yenidoğan bebek sağlıklı olarak dünyaya gelebildiği gibi, çeşitli fetal anomaliler (anoftalmi, kardiyak defektler, akciğerde kistler, eklem kontraktürleri, inmemiş testis, küçük böbrekler) görülebilir. Fetal anomaliler A vitamini eksikliğine bağlı oluşabilir. [24,25]. Tedavide yağdan kısıtlı diyet steatoreyi azaltır, protein ve karbonhidrat emilimini artırır. Başlangıçta günde 5 g'dan daha az verilen yağ, zamanla hastanın toleransına göre artırılabilir. Yeterli enerji alımı için diyetteki karbonhidrat ve proteinler artırılmalıdır. Yağda eriyen vitaminler destek olarak verilmelidir.

Yüksek doz E vitamini (100-300 mg/kg/g, 100 IU/kg), plazma E vitamini düzeyini normalin %30'una kadar çıkarabilir. Tedavi 16 aydan önce başlarsa nörolojik bulguları önlemede daha başarılı bulunmuştur. Bazı hastalarda nörolojik bulgularda regresyon olabilmektedir. Yüksek doz A vitamini (100-400 U/kg/g) plazma düzeyini normale getirebilir. D vitamini (400-10 000 U/g), K vitamini (5 mg/g), gerekirse Fe, folik asit desteği verilmelidir [24,26]. Prognozu etkileyen faktörler arasında tanı yaşı, erken tedavi başlanması, karaciğer, kalp ve kas tutulumu bulunmaktadır. Erken tanı, erken tedavi başlanması anlamına gelse de, erken tanı alanlarda fenotip daha ağır ve prognoz daha kötü olmaktadır. Hastaların %25'i 20 yaşından sonra tanı alır. Erken tedavi başlanması önemlidir çünkü yağda eriyen vitaminler yüksek dozda başlanmaz ise doz vitamin tedavisi verilmez ise ilk dekatta nörolojik ve göz bulguları başlar, bazı hastalar kör ve yatağa bağımlı olabilir. Hastalar en fazla 2-3 dekat yaşayabilir [24].

b) Familyal hipobetalipoproteinemi (FHBL)

APOB gen defekti sonucu ortaya çıkar. Otozomal kodominant geçiş gösterir. Heterozigot FHBL sıklığı 1/500-1/1000 olarak bildirilmektedir. Mutasyon sonucu ApoB proteininde kısalma ve fonksiyon kaybı gelişir. ApoB 100 ve ApoB 48 aynı genin (APOB) ürünüdür. ApoB48 defektinde şilomikron sentez bozukluğuna bağlı hipolipidemi görülür iken, APOB100 defektinde "very low density lipoprotein" (VLDL) klirens bozukluğuna bağlı hiperkolesterolemi oluşur [27]. Klinikte heterozigot olgular genelde asemptomatiktir. Toplum taramalarında plazma LDL kolesterol ve apoB normalin %25-30'u kadar düşük saptanabilir. Hipokolesterolemi nedeniyle koroner kalp hastalıkları çok enderdir [23]. En önemli uyarıcı bulgu yağlı karaciğer ve transaminazlarda hafif yükselmedir. Yağlı dışkılama ve karında şişkinlik görülebilir. Dışkıda hafif yağ atılımı olabilse de çocuklarda büyüme genelde normaldir. Periferik yaymada hafif akantositoz görülebilir. On yaşında kız hastada safra taşı oluşumu bildirilmiştir [28]. FHBL homozigot ve "compound" heterozigot olgular son derece ender olarak karşımıza çıkmaktadır. Plazma LDL kolesterol ve apo B düzeyi çok düşüktür veya hiç yoktur. Büyüme geriliği, steatore ve yağlı karaciğer ortaya çıkar. FHBL homozigot olgularda tedavi ABL gibidir. Yağdan kısıtlı diyet steatoreyi azaltır, protein ve karbonhidrat emilimini artırır. Yüksek doz E vitamini ve A vitamini tedavisi verilmelidir. FHBL heterozigot olup E vitamini düzeyi düşük olanlara E vitamini desteği yapılmalıdır [23].

c) Şilomikron retansiyon hastalığı

Sar1 B (SARA 2) geninde mutasyon sonucu oluşur. Sar1 b proteini COP II veziküllerinin oluşumundan ve vezikül içinde bulunan şilomikronun hücre içi trafiğinden sorumludur. Hipobetalipoproteinemi tablosu ile karakterizedir. Plazmada ApoB 48 selektif yoktur ve postprandial plazmada şilomikron saptanamaz. Fransa ve Kanada'da yapılan bir çalışmada, ortalama yaşları 12 yıl, ortalama tanı yaşı 2 ay ve takip süreleri 4-10 yıl arasında değişen 16 çocuk hasta incelenmiştir. Normal prenatal ve natal öykü, büyüme geriliği, kronik steatore, plazma kolesterol düzeyinde düşüklük, normal plazma trigliserit düzeyi, yüksek doz desteğe rağmen E vitamini düzeyinde düşüklük tüm olgularda saptanmıştır. Hipoalbuminemi %80, ALT yüksekliği %75, hepatomegali ve hepatosteatoz %25 olguda bildirilmiştir [29]. Erişkin hastalarda ayrıca kas ağrıları, kas krampları, DTR'de azalma, CK yüksekliği, ekokardiyografik incelemede ejeksiyon fraksiyonunda azalma ve kas biyopsisinde lipid vakuolleri görüldüğü bildirilmiştir [30]. Tedavide yağdan kısıtlı diyet, yağda eriyen vitamin desteği (ABL tedavi dozlarında) verilir. Hastalarda büyüme, A, D ve E vitamini eksiklik bulguları izlenir. Göz muayenesi, elektroretinogram, nörolojik muayene, EMG, kemik mineral dansite ölçümü belirli aralıklarla yapılmalıdır.

2) Düşük HDL nedenleri

a) Tangier hastalığı

ABCA1 protein mutasyonu sonucu oluşan monogenik bir hastalıktır. Bu eksiklik nedeniyle dokulardaki kolesterol HDL partikülüne aktarılamaz. Karaciğer, dalak, kemik iliği ve intestinal epitelde köpük hücrele-

ri oluşur. Fibroblast ve nöronlarda kolesterol esterleri birikir. Heterozigot olgularda klinik bulgu görülmez. Plazma HDL düzeyi alt sınırın %50'sine kadar düşük saptanabilir. Literatürde homozigot Tangier hastalığı olan yüzden az olgu tanımlanmıştır. Homozigot olgularda çocukluk döneminde klinik bulgular başlar. Bir çalışmada, adenoid ve tonsillerin turuncu/sarı renkte olması ve büyümesi (%88) oranında bildirilmiştir. Yetişkinlerde tonsillektomi/tonsillerde skar nedeniyle saptanamayabilir. Hepatosplenomegali (%44-%66), periferik nöropati (%64), korneal opasiteler (%34), koroner kalp hastalığı (%31), lenfadenopati (%19), rektal mukozada milimetrik turuncu birikimler (%88) ve değişik oranlarda ishal görülebilmektedir [31,32]. Periferik nöropatiye erişkin hastalarda sık rastlanır. Schwann hücrelerinde anormal lipid depolanmaları sonucu ortaya çıkar. Yaşam kalitesini belirleyen en önemli parametre nöropatinin derecesidir. Kas güçsüzlüğü, duyu kaybı oluşabilir. İzole kranial sinir tutulumu, okuler sinir felci, DTR azalması görülebilir. Siringomiyeli ile giden tablo ilerleyicidir, hastayı yatağa bağımlı hale getirir. Laboratuvarda trombositopeni (30000-120000/mm^3) sık görülür (%93). Eritrosit membranında kolesterol azalması ve fosfotidil kolin artışı nedeniyle %60 oranında hemolitik anemi görülebilir. Plazma HDL kolesterol düzeyi çok düşüktür veya hiç yoktur. APO-A1 ve LDL kolesterol düzeyleri de düşük saptanır. Plazma trigliserit düzeyleri normal veya hafif yüksek olabilir. Tedavide koroner kalp hastalığı risk faktörlerinden (obezite, yağlı beslenme, sigara, sedanter yaşam) kaçınma önerilir. Koroner kalp hastalığı açısından izlem ve gerekirse medikal ve cerrahi tedavi yapılır.

b) APO A-1 eksikliği

APO A-1 HDL partikülünün oluşması için gerekli bir proteindir. Lesitin kolesterol açil transferaz (LCAT) enziminin aktivasyonunu sağlar. Hücre yüzey reseptörleri (SR B1) ve membran transport proteinleri (ABCA1) ile HDL'nin interaksiyonunda görev alır. APO A-1 geninde mutasyon olduğunda plazma HDL kolesterol düzeyi düşer. Heterozigot olgularda mutasyon proteinin fonksiyonunu etkiliyor ise plazma HDL kolesterol düzeyi düşük saptanır. Homozigot olgularda HDL kolesterol düzeyi çok düşüktür veya hiç yoktur. Bu olgularda ksantoma, ksantelazma, palmar, plantar, tendinöz ksantomlar, korneal opasite görülebilir [32]. 40-50 yaşlarından önce koroner kalp hastalığı gelişebilir. Laboratuvarda plazma HDL kolestero düşüklüğü yanında plazma Apo A-1 düzeyi hiç bulunamaz. LDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri normaldir.

c) Lesitin kolesterol açil transferaz (LCAT) eksikliği

Lesitin kolesterol açil transferaz (LCAT) enzimi serbest kolesterolü kolesterol esterlerine dönüştürerek matür HDL partikülü oluşmasını sağlar. LCAT geninde 40'tan fazla mutasyon tanımlanmıştır. Bu mutasyonlara göre iki hastalıktan biri ortaya çıkar:

Klasik LCAT eksikliği: Tam eksiklik

"Fish eye disease" (FED): Kısmi eksiklik

FED olgularında korneal bulanıklaşma en önemli bulgudur. HDL kolesterol düzeyi 10 mg/dl'nin altındadır. Rutin lipoprotein ve lipid analizleri ile klasik LCAT'tan ayırt edilemez.

Klasik LCAT eksikliğinde heterozigot olgularda klinik bulgu yoktur. Bazen HDL kolesterol düzeyi düşük saptanabilir. LCAT aktivitesi %50'nin altında bulunabilir. Homozigot olgularda korneal bulanıklaşma, nefritik/nefrotik sendrom, anemi triadı görülür. Korneada bulanıklaşma genellikle 3. dekattan sonra belirgindir [33,34]. Böbrek tutulumu en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Neden tam belli olmamakla beraber, anormal yapıdaki lipoproteinlerin (LpX) böbrek hasarı yaptığı düşünülmektedir. Hayvan çalışmalarında, LpX'in renal mezangial hücrelerde monosit kemoatraktan protein (MCP 1) üretimini artırarak köpük hücreleri oluşumu ve glomeroloskleroza yol açtığı gösterilmiştir. İlk bulgu proteinüri, hipoalbuminemi ve ödemdir. Genellikle 20'li yaşlarda ortaya çıkar. Erişkin LCAT eksikliği hastalarının ilk başvuru bulgusu olabilir. Böbrek biyopsisinde mezangial matriks ve bazal membranda lipid vakuolleri görülür. Hematüri, hipertansiyon ortaya çıkabilir. Ellili yaşlarda kronik böbrek yetmezliğine ilerleyebilir (50'li yaşlar) [35]. Hemolitik anemi eritrosit membran lipid

Tablo 2. Familyal HDL eksikliği senromlarının ayırıcı tanısı.

Klinik özellik	Tangier hastalığı	APO A1 eksikliği	LCAT eksikliği	Fish eye disease
Etkilenen gen	ABCA1	APOA1	LCAT	LCAT
Tonsil anomalisi	Evet	Yok	Yok	Yok
Hepatosplenomegali	Evet	Yok	Yok	Yok
Nöropati	Evet	Yok	Yok	Yok
Korneal opasite	+	+/+++	+++	+++
Ksantomlar	Yok	Evet	Bazen	Yok
Nefropati	Yok	Yok	+	Yok
Serum kolesterol	Düşük	Normal	Normal/Yüksek	Normal
Kolesterol esterleri	Normal	Normal	Düşük	Düşük/Normal
Trigliserit	Yüksek	Düşük/Yüksek	Yüksek	Yüksek
LDL-kolesterol	Düşük	Normal	Normal	Normal
HDL-kolesterol (%)	Yok	Yok	10	10
Apo A-1 (%)	2-5	0-2	15-30	15-30
LCAT aktivitesi	Normal	Normal	Düşük	Düşük

profilinde değişmeye bağlı oluşur. Eritrosit üretiminde de azalma anemiye katkıda bulunur. Kemik iliği incelemesinde "sea blue" histiositler ve köpük hücreleri görülür. Laboratuvarda plazma HDL kolesterol düzeyi çoğunlukla 10 mg/dL'nin altındadır. Plazma LDL kolesterol düzeyi de düşük bulunur. Total plazma kolesterol düzeyi yüksek veya normaldir. Bunun nedeni çok fazla serbest kolesterol içeren, lipoprotein X adı verilen büyük çaplı anormal LDL partikülleri artmıştır. Plazma trigliserit düzeyi de normal ya da yüksek saptanır. LCAT aktivitesi ise yoktur. Bir çalışmada LCAT mutasyonu olan (homozigot / "compound" heterozigot) 19-70 yaş arası, 4'ü FED, 11'i klasik, LCAT eksikliği tanılı 15 erişkin hasta incelenerek, koroner kalp hastalığı (%0), hipertansiyon (%30), korneal opasite (%100), anemi (%80), böbrek hastalığı (%60) oranında saptanmıştır [36]. Tedavide total kolesterol ve trigliserit düzeyleri yüksek hastalarda hastalarda plazma lipid düzeyini düşürmeye yönelik tedavinin böbrek hastalığının ilerlemesine engel olabileceği düşünülüyor. Yağdan kısıtlı diyet, statinler, LDL aferezi, fenofibrat, nikotinik asit tedavileri bu amaçla kullanılabilir. Bir yayında 29 yaşında, proteinüri ile gelen LCAT eksikliği olan hastada total kolesterol, trigliserit 6 hafta fenofibrat ve nikotinik asit kullanım sonrası total kolesterol, lipoprotein x ve trigliserit düzeylerinde anlamlı düşme saptanmış, 12 aylık kullanım sonucu proteinürinin belirgin azaldığı bildirilmiştir [37]. Korneal bulanıklaşma durumlarında korneal transplantasyon gerekebilir. Böbrek tutulumu durumunda anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü kullanılabilir. Hemodiyaliz ve renal transplantasyon gerekebilir. Renal transplantasyon sonrası hastalık yineleyebilir. Kan transfüzyonları ile LCAT düzeyi yükseltilebilir.

Familyal HDL eksikliği sendromlarının ayırıcı tanısı Tablo 2'de verilmiştir [32].

KAYNAKLAR

1. Wilson RF, Barletta JF, Tyburski JG. Hypocholesterolemia in sepsis and critically il lor injured patients. *Crit Care* 2003;7:413-414. http://dx.doi.org/10.1186/cc2390
2. Tershakovec AM, Rader DJ. Disorders of lipoprotein metabolism and transport. In. Nelson. Textbook of Pediatrics. Behram RW, Kliegman RM, Jenson HB, Stanton BF (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed, Philadelphia, Saunders 2004: 445-459.
3. Glueck CJ, Kelley W, Gupta A, Fontaine RN, Wang P, Gartside PS. Prospective 10-year evaluation of hypobetalipoproteinemia in a cohort of 772 firefighters and cross-sectional evaluation of hypocholesterolemia in 1,479 men in the National Health and Nutrition Examination Survey I. *Metabolism* 1997;46:625-633. http://dx.doi.org/10.1016/S0026-0495(97)90004-4
4. Oster P, Muchowski H, Heuck CC, Schlierf G. The prognostic significance of hypocholesterolemia in hospitalized patients. *Klin Wochenschr* 1981;59:857-860. http://dx.doi.org/10.1007/BF01721056
5. Lévesque H, Gancel A, Pertuet S, Czernichow P, Courtois H. Hypocholesterolemia: prevalence, diagnostic and prognostic value. Study in a department of internal medicine. *Presse Med* 1991;20:1935-1938.

6. Windler E, Ewers-Grabow U, Thiery J, Walli A, Seidel D, Greten H. The prognostic value of hypocholesterolemia in hospitalized patients. *Clin Investig* 1994;72:939-943. http://dx.doi.org/10.1007/BF00577732
7. Crook MA, Velauthar U, Moran L, Griffiths W. Hypocholesterolaemia in a hospital population. *Ann Clin Biochem* 1999;36:613-616. http://dx.doi.org/10.1177/000456329903600508
8. Yokoyama M, Suto Y, Sato H, Arai K, Waga S, Kitazawa J, Maruyama H, Ito E. Low serum lipids suggest severe bone marrow failure in children with aplastic anemia. *Pediatr Int* 2000;42:613-619. http://dx.doi.org/10.1046/j.1442-200x.2000.01310.x
9. Bjerve KS, Evensen SA, Stray-Pedersen S, Skrede S. On the pathogenesis of acquired hypo-beta-lipoproteinemia. A case associated with sideroblastic anemia. *Acta Med Scand* 1982;211:313-318. http://dx.doi.org/10.1111/j.0954-6820.1982.tb01953.x
10. Asai K, Kuzuya M, Naito M, Funaki C, Kuzuya F. Effects of splenectomy on serum lipids and experimental atherosclerosis. *Angiology* 1988;39:497-504. http://dx.doi.org/10.1177/000331978803900602
11. Giovannini I, Boldrini G, Chiarla C, Giuliante F, Vellone M, Nuzzo G. Pathophysiologic correlates of hypocholesterolemia in critically ill surgical patients. *Intensive Care Med* 1999;25:748-751. http://dx.doi.org/10.1007/s001340050940
12. Ettinger WH, Sun WH, Binkley N, Kouba E, Ershler W. Interleukin-6 causes hypocholesterolemia in middle-aged and old rhesus monkeys. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995;50:137-140. http://dx.doi.org/10.1093/gerona/50A.3.M137
13. Bologa RM, Levine DM, Parker TS, Cheigh JS, Serur D, Stenzel KH, Rubin AL. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998;32:107-114. http://dx.doi.org/10.1053/ajkd.1998.v32.pm9669431
14. Ripollés Piquer B, Nazih H, Bourreille A, Segain JP, Huvelin JM, Galmiche JP, Bard JM. Altered lipid, apolipoprotein, and lipoprotein profiles in inflammatory bowel disease: consequences on the cholesterol efflux capacity of serum using Fu5AH cell system. *Metabolism* 2006;55:980-988. http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2006.03.006
15. Noseda G. Anti-lipoprotein autoantibodies with hypolipidemi in infectious rheumatism. *Schweiz Med Wochenschr* 1975;105:1-58.
16. Chiarla C, Giovannini I, Siegel JH. The relationship between plasma cholesterol, amino acids and acute phase proteins in sepsis. *Amino Acids* 2004;27:97-100. http://dx.doi.org/10.1007/s00726-004-0064-x
17. Peterson C, Vitols S, Rudling M, Blomgren H, Edsmyr F, Skoog L. Hypocholesterolemia in cancer patients may be caused by elevated LDL receptor activities in malignant cells. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1985;2:143-147.
18. D'Arienzo A, Manguso F, Scaglione G, Vicinanza G, Bennato R, Mazzacca G. Prognostic value of progressive decrease in serum cholesterol in predicting survival in Child-Pugh C viral cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:1213-1218. http://dx.doi.org/10.1080/00365529850172593
19. Liberopoulos EN, Elisaf MS. Dyslipidemia in patients with thyroid disorders. *Hormones* 2002;1:218-223. http://dx.doi.org/10.14310/horm.2002.1170
20. Kung A, Pang R, Lander I, Lam K, Janus E. Changes in serum lipoprotein (a) and lipids during treatment of hyperthyroidism. *Clin Chem* 1995;41:226-231.
21. Bentz MH, Magnette J. Hypocholesterolemia during the acute phase of an inflammatory reaction of infectious origin. 120 cases. *Rev Med Interne* 1998;19:168-172. http://dx.doi.org/10.1016/S0248-8663(97)80715-1
22. Brar P, Kwon GY, Holleran S, Bai D, Tall AR, Ramakrishnan R, Green PH. Change in lipid profile in celiac disease: beneficial effect of gluten-free diet. *Am J Med* 2006;119:786-790. http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.12.025
23. Tarugi P, Averna M, Di Leo E, Cefalù AB, Noto D, Magnolo L, Cattin L, Bertolini S, Calandra S. Molecular diagnosis of hypobetalipoproteinemia: an ENID review. *Atherosclerosis* 2007;195:19-27. http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.05.003
24. Zamel R, Khan R, Pollex RL, Hegele RA. Abetalipoproteinemia: two case reports and literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:19. http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-3-19
25. Seckeler MD, Linden J. Maternal abetalipoproteinemia resulting in multiple fetal anomalies. *Neonatology* 2008;94:310-313. http://dx.doi.org/10.1159/000151653
26. Berriot-Varoqueaux N, Aggerbeck LP, Samson-Bouma M, Wetterau JR. The role of the microsomal triglygeride transfer protein in abetalipoproteinemia. *Annu Rev Nutr* 2000;20:663-697. http://dx.doi.org/10.1146/annurev.nutr.20.1.663
27. Hooper AJ, van Bockxmeer FM, Burnett JR. Monogenic hypocholesterolaemic lipid disorders and apolipoprotein B metabolism. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2005;42:515-545. http://dx.doi.org/10.1080/10408360500295113
28. Lancellotti S, Zaffanello M, Di Leo E, Costa L, Lonardo A, Tarugi P. Pediatric gallstone disease in familial hypobetalipoproteinemia. *J Hepatol* 2005;43:188-191. http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2005.03.012
29. Peretti N, Roy CC, Sassolas A, Deslandres C, Drouin E, Rasquin A, Seidman E, Brochu P, Vohl MC, Labarge S, Bouvier R, Samson-Bouma ME, Charcosset M, Lachaux A, Levy E. Chylomicron retention disease: a long term study of two cohorts. *Mol Genet Metab* 2009;97:136-142. http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.02.003
30. Silvain M, Bligny D, Aparicio T, Laforêt P, Grodet A, Peretti N, Ménard D, Djouadi F, Jardel C, Bégué JM, Walker F, Schmitz J, Lachaux A, Aggerbeck LP, Samson-Bouma ME. Anderson's disease (chylomicron retention disease): a new mutation in the SARA2 gene associated with muscular and cardiac abnormalities. *Clin Genet* 2008;74:546-552 http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0004.2008.01069.x
31. Rahalkar AR, Hegele RA. Monogenic pediatric dyslipidemias: classification, genetics and clinical spectrum. *Mol Genet Metab* 2008;93:282-294. http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2007.10.007
32. von Eckardstein A. Differential diagnosis of familial high density lipoprotein deficiency syndromes. *Atherosclerosis*

2006;186:231-239.
http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.10.033
33. Kastelein JJ, Pritchard PH, Erkelens DW, Kuivenhoven JA, Albers JJ, Frohlich JJ. Familial high-density-lipoprotein deficiency causing corneal opacities (fish eye disease) in a family of Dutch descent. *J Intern Med* 1992;231:413-419.
http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.1992.tb00953.x
34. Bourcier T, Chibane S, Boutboul S, Abitbol M, Borderie V, Laroche L, Héron E. Fish eye disease revealing a partial LCAT deficiency. *Rev Med Interne* 2005;26:518-519.
http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2004.11.010
35. Jahanzad I, Amoueian S, Attaranzadeh A. Familial lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency. *Arch Iran Med* 2009;12:179-181.
36. Calabresi L, Pisciotta L, Costantin A, Frigerio I, Eberini I, Alessandrini P, et al. The molecular basis of lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency syndromes: a comprehensive study of molecular and biochemical findings in 13 unrelated Italian families. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1972-1978.
http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.0000175751.30616.13
37. Yee MS, Pavitt DV, Richmond W, Cook HT, McLean AG, Valabhji J, Elkeles RS. Changes in lipoprotein profile and urinary albumin excretion in familial LCAT deficiency with lipid lowering therapy. *Atherosclerosis* 2009;205:528-532.
http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.11.033

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2016; 6(1):9-14
doi:10.5222/buchd.2016.009

Derleme

Çocuğun cinsel istismarının değerlendirilmesinde yeni model: Çocuk İzlem Merkezleri

A new model in evaluating child sexual abuse: Child Advocacy Centers

Özlem BAĞ[1], Sevay ALŞEN[2]

[1]İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sosyal Pediyatri, İzmir Çocuk İzlem Merkezi, İzmir
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Ergen ve Ruh Sağlığı Anabilim Dalı, İzmir

ÖZ

Çocuk İzlem Merkezleri (ÇİM), çocuğun cinsel istismarında çalışan profesyonellerin tek çatı altında toplandığı, dolayısıyla multidisipliner yaklaşım özelliği gösterebilen yeni kurumlardır. Ülkemizde ilk olarak 2010 yılında Ankara'da hizmet vermeye başlayan ÇİM'ler giderek yaygınlaşmaktadır. Temel hedef, yasal süreçte ortaya çıkan yineleyen açıklama yapma gereğini ve bu nedenle oluşan ikincil örselenmeyi önlemektir. ÇİM'lerde yapılan adli görüşme, çocuğun yaşadığı bu özel olayı, özel olarak yapılandırılmış aynalı bir odada, bu alanda özel olarak eğitilmiş meslek elemanlarına anlatması, bu sırada süreçte paydaş olacak her kurumun temsilcisinin görüşmeyi izleyerek kendi verilerini elde etmesi esasına dayanır. Görüşmenin görüntülü ve sesli kayıt altına alınması yine açıklama yapma gereğini en aza indirir. Adli görüşme ile bir yandan soruşturma başlatılırken, diğer yandan çocuğun gereksinimi olan tıbbi ve sosyal hizmetler çocuk dostu bir ortamda sunulmaktadır. ÇİM'lerin ülke genelinde yaygınlaşması, çocuğun cinsel istismarına yaklaşımda uygun hizmet sunumu için önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Çocuk İzlem Merkezi, cinsel istismar, adli görüşme

ABSTRACT

Child Advocacy Centers (CAC), are newly established centers where professionals working in the field of child sexual abuse which can display a multidisciplinary approach. The first CAC in Turkey was established in 2010 and they are, now, increasing in number all around the country. The basic goal of CACs is to prevent the secondary abuse due to repeating interviews especially during forensic process. Forensic interview in CACs, is based on the thought that the child tells about this special event to professionals specially trained in a specially structured mirrored room and child-friendly environment. During this special interview, representatives of each institute gathers their own data. Videorecording of this interview minimizes the need for further explanation. After the interview, both the forensic is initiated and the child is provided with all social and healthcare services in a child-friendly environment. It is important to support CACs to maintain appropiate approach in child sexual abuse all around the country.

Key words: Child Advocacy Centers, sexual abuse, forensic interview

Alındığı tarih: 06.01.2016
Kabul tarihi: 15.02.2016

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

GİRİŞ

Çocuğa yönelik cinsel istismar (Cİ), bir çocuk veya ergenin bir erişkin tarafından cinsel doyum amacıyla, gelişimsel olarak onaylama, sonuçlarını kavrama ya da yasal ve/veya sosyal tabular nedeniyle karşı koyamayacağı bir cinsel davranışa maruz bırakılmasıdır [(1)]. Uluslararası literatürde, kız çocuklarının %10-34'ünün, erkek çocukların ise %3-18'inin cinsel istismara maruz kaldıkları bildirilmektedir [(2,3)]. Ülkemizde, 18 yaş altında %11-37 sıklıkta olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur [(4-6)]. Yakın zamanda

üniversite öğrencileri arasında olumsuz çocukluk çağı deneyimleri üzerinde yürütülen bir çalışmada, cinsel istismar sıklığı %7.9 olarak raporlanmıştır [7]. Ancak cinsel istismarın genellikle gizli kalması nedeniyle, gerçek yaygınlığı konusunda gerçek istatistiksel verilere ulaşmak güçtür [8]. Cinsel istismar mağdurlarının ancak %15'inin bildirildiği düşünülmektedir [9].

Çocuğa yönelik cinsel istismar, birçok ülkede yasalara göre suç oluşturması nedeniyle, açığa çıktığında, adli soruşturma konusu olmaktadır. Adli soruşturma dışında, süreçte sosyal hizmetler, sağlık çalışanları gibi pek çok profesyonelin mesleki çalışmalarına gereksinim duyulmaktadır. Adalet Bakanlığının bir çalışması, bu süreçte ortalama 17 kez açıklama yapmak zorunda kalındığını göstermiştir [10]. Yinelenen açıklama yapma gerekliliğinin çocuklarda ve ailelerde ek strese neden olduğu ve çocukta oluşan psikolojik etkileri artırdığı ve ikincil duygusal istismara yol açtığı bildirilmektedir [11,12].

Çocuk İzlem Merkezleri (ÇİM), cinsel istismara uğramış çocukların ikincil örselenmesini asgariye indirmek, adli ve tıbbi işlemlerin bu alanda eğitimli kişilerden oluşan bir merkezde ve tek seferde gerçekleştirilmesini temin etmek üzere, Sağlık Bakanlığına bağlı hastaneler/kurumlar bünyesinde kurulmuş olan çocuk dostu merkezlerdir. Bu derlemede, Çocuk İzlem merkezlerinin, dünyada ve ülkemizdeki kurulma süreci ve gelişimi ile mevcut yapılanması, çalışma şekilleri ve son durumlarının gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

ARTALAN

Benzer merkezlerin dünyadaki durumu, çalışma biçimleri

Yineleyen adli görüşmeleri ve dolayısıyla yol açtığı ikincil duygusal travmayı azaltmak, çocuk dostu ortamlarda, çocuk gelişimi konusunda eğitimli kişilerce açıklama almak amacı ile ilk olarak 1986'da ABD'de Child Advocacy Center kurulmuştur [13]. Merkezler, sürece dâhil olacak adli makamlar, çocuk koruma birimleri, sağlık çalışanları gibi tüm profesyonellerin multidisipliner yaklaşım gösterdiği çalışma alanları olarak yapılandırılmış ve son 20 yılda hızla artarak tüm ABD'de ve bazı Avrupa ülkelerinde giderek yaygınlaşmıştır [14].

Türkiye'deki merkezlerin kurulma süreci ve gelişimi

1980'li yıllardan itibaren ülkemizde çocuk istismarı ve ihmali ile ilgili farkındalığın artmaya başlaması ve bu alanda multidisipliner çalışmanın gerekliliğinin fark edilmesi, çocuk koruma birimlerinin kurulmasına neden olmuştur. Ülkemizde ilk Çocuk Koruma Biriminin 1998 yılında İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesinde kurulduğu bilinmektedir [15]. 2000'li yıllardan itibaren daha çok üniversite hastanelerinde artan sayıda çocuk koruma birimlerinin çalışmaları dikkat çekmektedir [16,17]. Ancak yargı, emniyet, sosyal hizmetler gibi devletin diğer kurumlarının iş birliğinin sağlanması gereği ve ulusal bir ağ ile hizmet verme zorunluluğu çocuk izlem merkezlerinin açılması ile ilgili çalışmaların başlamasına neden olmuştur. Böylece, 2008 yılında süreçte paydaş olacak kurumların bakanlıkları (Adalet Bakanlığı, Sağlık Bakanlığı, Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı, İçişleri Bakanlığı, Milli Eğitim Bakanlığı) ile Adli Tıp Kurumu, Baro, Diyanet İşleri Başkanlığı ve Ankara Üniversitesi iş birliğinde ÇİM Yönetim ve Koordinasyon Kurulu oluşturuldu. Ülkemizde ilk Çocuk İzlem Merkezi, Iowa Üniversitesi Çocuk Koruma Programı Yöneticisi Dr. Oral tarafından başlatılan ve Ankara Üniversitesi tarafından çalışılan bu proje ile Kasım 2010'da Ankara'da bir eğitim araştırma hastanesinde açıldı [10].

TANIMI, İNSAN GÜCÜ ve YAPISI

Çocuk İzlem Merkezleri (ÇİM)'nin tanımı ve Türkiye'deki yapılanması

Çocuk İzlem Merkezi (ÇİM), cinsel istismar şüphesi olan çocuğun beyanının alınması, muayenesinin yapılması, aile görüşmesinin yapılması ve raporlarımn hazırlanması için gereken tüm personel ve araç gerecin bulunduğu, işlemlerin her aşamada çocuğun yüksek yararı gözetilerek yürütüldüğü merkezdir. İlk olarak 2010 yılında Ankara'da pilot uygulama olarak başlayan ÇİM'ler, ülke genelinde, hâlen 24 ilde, 2012/20 sayılı Başbakanlık Genelgesi üzerine hizmetlerini sürdürmektedir [18]. Kurumlar, Kamu Hastaneler Kurumuna bağlı Genel sekreterliklere bağlı hastanelerin işletmesinde, Cumhuriyet başsavcılıkları, Aile ve Sosyal Politikalar müdürlükleri (ASPİM) gibi kurumların işbirliği ile çalışmaktadır.

Hâlen, kurumun çalışmasını düzenleyen bir yönetmelik mevcut değildir.

Çocuk İzlem Merkezinde insan gücü örgütlenmesi

Adli görüşmeci: Adli görüşmeci eğitimini tamamlayarak çocukla adli görüşme yapan, bu işlem sırasında çocuğun gelişimini, psikolojik özelliklerini ve yaşadığı travmanın çocuktaki etkilerini dikkate alarak çocuğun bu süreçte örselenmesini olası olan en üst düzeyde önleyebilme yeteneğine sahip, tercihen çocuk psikolojisi ve sosyal hizmet alanlarında görev yapmış hekim, hemşire, psikolog, psikolojik danışman, çocuk gelişimcisi uzmanı ve sosyal çalışmacılardır. Adli görüşme, olayla ilgili bilgi alınmasına, suçun tespiti veya aydınlatılmasına yönelik olarak, kötü davranışın her türü ile karşılaşan, karşılaştığından kuşkulanılan ya da kötü davranışa tanıklık eden çocuğun dinlenmesi, alınan bilgilerin tutanağa geçirilmesi ve rapor düzenlenmesi sürecini kapsar.

Aile görüşmecisi: Çocuğu istismar eden ya da ettiğinden kuşku duyulanlar hariç olmak üzere merkeze getirilen çocuğun aile bireyleri ile görüşerek olay hakkında bilgi alan, ailenin ve çocuğun olayla ilgili sorunlarına çözüm bulmak ve yol göstermek üzere danışmanlık hizmeti veren kişilerdir.

Merkezde adli görüşmeci olarak görev alacak kişiler, bu alanda çalışmaya gönüllü hekim, psikolog, sosyal hizmet uzmanı, çocuk gelişim uzmanı ile çocuk gelişimi, psikoloji, psikolojik danışmanlık ve rehberlik veya sosyal hizmet alanlarında yüksek lisans yapmış hemşireler arasından seçilerek "Adli Görüşmeci Sertifikalı Eğitim Programı" ile eğitilmekte ve sertifikalandırılmaktadır. Bu eğitim belirli aralıklarla düzenlenmekte (ortalama yılda 3 eğitim) ve ülke genelinde açılacak olan ÇİM'lerde görevlendirilmektedir. Aile görüşmecisi, adli görüşmeciler tarafından dönüşümlü olarak yürütülmektedir.

ASPİM Temsilcisi: Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığının İl müdürlüklerinden temsilciler görev yapmaktadır. Adli görüşmeci ya da aile görüşmecisi tarafından riskli görülen durumlarda sürece dâhil olur. Dâhil olduğu olguların görüşmelerini izler, aile görüşmelerine katılır. Ailesine teslim edilmesinde risk bulunan çocukların kuruma teslimini sağlar. Sosyal inceleme yapar ve raporunu hazırlar ve kurumu ile ilgili her türlü iletişimi sağlamakla görevlidir.

Hemşire: Merkeze değerlendirilen olguların tüm muayenelerinin organizasyonunu sağlar. Adli muayene gerektiğinde çocuğun uyumunu sağlar ve muayeneye eşlik eder, olguların sağlık açısından takiplerini yapar.

Sorumlu Hekim: Merkezin hizmetlerinin bir ekip anlayışı içerisinde planlanması ve yürütülmesi bir hekim tarafından sağlanır.

ÇOCUK İZLEM MERKEZLERİNİN ÇALIŞMA YÖNTEMİ

Başvuru şekilleri

ÇİM'ler yalnızca cinsel istismar mağduru çocuk ve ergenlerin değerlendirildiği merkezlerdir. Cinsel istismar, Türk Ceza Kanunu'na göre suçtur. Ayrıca bu suçu bildirim zorunluluğu mevcuttur [19]. Bu nedenle, bildirimler sıklıkla kolluk kuvvetlerine (Polis ve Jandarma) yapılmaktadır. Hizmet içi eğitimler ile kolluk kuvvetlerinin bu olguları, hiçbir şekilde ifade almadan, sivil ekip ve sivil araç ile ÇİM'e ulaştırması şeklinde tamamlanmıştır. Bildirimi alan kolluk görevlisi ilgili Cumhuriyet Savcısının talimatını alarak çocuğu ÇİM'e teslim eder. Kolluk kuvvetleri dışında, çocuğa hizmet veren ve bu sırada cinsel istismara şüphesi oluşan her profesyonel (öğretmenler, sosyal çalışmacılar, sağlık çalışanları, din görevlileri vb.), çocuğun kendisi ya da ailesi sivil yol ile direkt ÇİM'e bildirimde bulunabilir. Bu konuda pek çok hizmet içi eğitim çalışmaları ile sürmekteyken, bazı bölgelerde tamamlanmıştır.

İşleyiş

Ülke genelindeki ÇİM'ler 7 gün 24 saat boyunca hizmet sunmaktadır. Bu nedenle her gün bir adli görüşmeci nöbetçi olarak kalmaktadır. Çalışma saatleri dışında olgu başvurduğunda gelmek üzere, hergün bir aile görüşmecisi, adli muayene gerektiğinde gelmek üzere hergün bir hemşire ve Sosyal Hizmetlere teslim gerektiğinde gelmek üzere hergün bir ASPİM temsilcisi gerek nöbeti tutmaktadır. Nöbet saatleri dışında olgu olduğunda, ekip hızla toplanmakta ve Cumhuriyet Savcısının izleminde her saatte işlemler başlatılabilmektedir. Ayrıca, gece başvuran olgular, işlemlerin gerçekleştirilmesi için yorgun ya da uykusuz olduğunda (adli delil alınması gereken durumlar hariç) 24 saati geçmeyecek şekilde konaklatılmaktadır. Bu amaçla, 2 adet, banyolu ve refakatli kalabileceği, olası intihar girişimine izin verebilecek eşyalar-

dan arındırılmış konuk odası mevcuttur. Başvuran olguların işlemleri tamamlanana dek, barınma, beslenme ve tıbbi gereksinimları hastane tarafından karşılanmaktadır.

ÇİM'e başvuran bir olgu, ÇİM kayıt belgesine kaydedilerek teslim alındıktan sonra, ilk olarak ön görüşmeye alınırken, aile de aile görüşmesine alınır.

Ön görüşme: Ön görüşme, adli görüşmeci tarafından yapılır. Bu görüşmede amaç, çocukla tanışmak, ikili ilişki kurarak, güven duygusunu kazanmak, bu arada çocuğun yaşına özel gelişim durumunu değerlendirmek ve olay hakkında kabaca bilgi almaktır. Çocuğa merkezi tanıtır, adli görüşmeyi yaşına uygun şekilde anlatır ve çocuğun ortama alışması için yeterli sürede onunla ilgilenir.

Aile görüşmesi: Aile görüşmecisi tarafından yapılır. Olayla ilgili ailenin sahip olduğu bilgiler alınır, aile dinamikleri ile ilgili bilgi sahibi olunur.

Ön görüşmede ve aile görüşmesinde alınan bilgiler, ilgili Cumhuriyet Savcısı ve ASPİM temsilcisi ile paylaşılır. İlgili barodan avukat talebi yapılır ve adli görüşmeye hazırlanılır.

Adli görüşme: Özel olarak yapılmış, aynalı bir odada yapılan yarı yapılandırılmış bir görüşmedir. Adli görüşmeci, çocukla, olayın oluş şekli, istismarcının kimliği, özellikleri ve olayın ayrıntılarını içeren görüşmeyi, çocuğun yaşına uygun bir dille, anatomik resimler kullanarak, gerekirse oyun ve oyuncaklar eşliğinde gerçekleştirir. Burada amaç, görüşmeyi izleyen tüm profesyoneller için gerekli bilgileri teknik, ancak çocuğa uygun bir dille almaktır. Görüşme sırasında, çocuğun yaşına ve gelişim özelliklerine uygun şekilde iyi dokunma ve kötü dokunma tarif ettirilir ve bedeninin özel olduğunu anımsatan küçük bir eğitim ile görüşme sonlandırılır. Bu sırada bu görüşme sesli ve görüntülü kayıt altına alınır ve aynanın arkasındaki odada savcı, avukat, aile görüşmecisi, ASPİM temsilcisi, çocuk psikiyatristi (varsa) tarafından canlı olarak izlenir. Her kurum temsilcisi kendi kayıtlarını tutar ve görüşmenin yazılı bir kaydı ifade tutanağı hâline getirilerek imza altına alınır. Cumhuriyet Savcılığı tarafından soruşturma bu tutanak ile başlatılır. Bu görüşmenin bir kaydı Cumhuriyet Savcısına teslim edilirken, bir örneği ÇİM arşivinde saklanır. Bu görüşme daha sonra adli görüşmeci tarafından ayrıntılı bir rapor hâline getirilirek, çocuğun gelişim özelliklerini de içeren bir değerlendirme ile birlikte, yasal süre içinde soruşturma dosyasına eklenir.

Adli muayene: Adli görüşmeden sonra, çocuk adli muayene için adli muayene odasına alınır. Bu odada, çocuğa, ÇİM hemşiresi tarafından, yapılacak muayeneler hakkında bilgi verilir. Gerekli onamları alınır. İç beden muayenesi gerektiğinde, adli tıp uzmanı tarafından iç ve dış beden muayenesi yapılır. Bu muayene, yineleyen muayeneleri engellemek amacıyla video kolposkop ile kayıt altına alınır. Gerekli olgularda, adli delil olabilecek giysiler, sperm örneği, saç, tükrük, tırnak içlerinden gerekli örnekler alınır. Olası uyuşturucu madde kullanımına yönelik kan ve idrar örnekleri alınarak Adli Tıp Kurumuna teslim edilir. Bu muayene sonucu, adli tıp uzmanı tarafından raporlandırılır.

Çocuk sağlığı muayenesi: Merkezde çalışan çocuk hastalıkları uzmanı, çocuğu genel sağlık durumu konusunda değerlendirir. Bu muayene sırasında, rutin fizik muayene yapılarak, cinsel istismar dışında başka hastalıklar konusunda tarama yapılmış olur. Öyküde, gebelik riski gösteren bir durum varsa (pubertal kızlarda coitus ya da sperm ile temasın tanımlanması) kanda gebelik testi (beta HCG) istenir, ya da uygun zamana planlanır. Menstrüel siklus ile ilgili ayrıntılı anamnez alınır. Gebelik riski taşıyan, cinsel istismarın akut olduğu (ilk 72 saat) durumlarda, acil kontrasepsiyon verilir. Cinsel yolla bulaşan hastalıklar açısından gerekli taramalar (Hepatit B, HIV, Hepatit C, VDRL vb.) için serolojik tetkikler yapılır. Riskli olgularda bakteriyel enfeksiyonlar için profilaktik antibiyotik tedavisi verilir. Bu olguların sonuçları, bizzat ÇİM hemşiresi tarafından takip edilir. Tahmini prodrom dönemi sonunda (3. ve 6. aylar), serolojik testlerin yinelemesi planlanır ve yapılır. Serolojik testlerinde aşılama durumunda eksiklik saptananlar, rapel dozları için bilgilendirilir. Yine riskli cinsel davranışı devam edeceği öngörülen ergenler, HPV aşılaması konusunda bilgilendirilir. Oluşmuş gebelik saptandığında, adli durum ve çocuğun ve ailesinin tercihi birlikte değerlendirilerek gebelik tahliyesine yönlendirilir. Doğum sonrası başvurularda, başka sağlık desteği alamayan olgulara, anemi, laktasyon önleyici ilaçlar vb. sağlık hizmeti sunulmaktadır.

Çocuk ve ergen psikiyatrisi muayenesi: Kurumda gerçekleşen bir diğer muayene, çocuk ve

ergen psikiyatrisi muayenesidir. Çocuk psikiyatristi, kuruma gelen her çocuğu en az bir kez değerlendirir. Cinsel istismar sonucu oluşabilecek akut dönem bulgularını değerlendirir ve psikopatoloji saptadığında gerekli medikal tedaviyi düzenler. Bu muayenenin bulgularını raporlandırarak soruşturma dosyasına ilave eder. İlk muayenede risk saptadığı olguların uzun dönem takipleri için ilgili merkezlere yönlendirir. Literatürde cinsel istismara uğramış kişilerin psikiyatrik tedavi ve rehabilitasyonlarının Çocuk İzlem merkezlerinde sürdürülmesi konusunda çelişkili öneriler mevcuttur. Bugün için Çocuk İzlem merkezleri psikiyatrik tedavi ve rehabilitasyon amaçlı yapılandırılmamıştır [6-8].

Sosyal hizmetler değerlendirmesi: Çocukla yapılan görüşmede ve aile görüşmesinde çocuğun ailesine tesliminde risk olduğunda ya da çocuğun kalabileceği başka bir yer olmadığında ÇİM'de görev yapan ASPİM temsilcisi tarafından değerlendirilir. Çocuk güvenli bir ortama (uygun bir aile bireyi, akraba ya da kurum) yerleştirilir. Bu tespit, aracısız kurumda çalışan ASPİM temsilcisi tarafından yapılmakta ve Cumhuriyet Savcısı tarafından talimatlandırılmaktadır. Ayrıca, ÇİM'deki görüşmelerinde sosyal riskler taşıdığı saptanan aileler, ASPİM temsilcileri tarafından sosyal incelemeye tabi tutulmakta ve gerekli sosyal desteklerin sağlanabilmesi için raporlandırılmaktadır. Yine cinsel istismar sonucu istenmeyen gebelik sonrası doğan bebeklerin, çocuk annesi ve ailesi bakım vermeyi istemediğinde, Sosyal Hizmetlerin kurumlarına yerleştirmesi sağlanmaktadır.

BAŞARILANLAR ve SORUNLAR

Bu uygulama Sağlık Bakanlığı tarafından desteklenmektedir ve ülke genelinde 2010'da pilot uygulama olarak başlayan ilk ÇİM'den sonra, bugün 24 ilde açılmış bulunmaktadır. Açılıştan itibaren 6 aylık periyotlarla Türkiye Halk Sağlığı Kurumuna istatistiksel veriler iletilmektedir. Açılış süreçleri devam ettiğinden, henüz kurumların verileri yayınlanmamıştır. Bu nedenle bu derlemede herhangi bir veri değerlendirilmesi olası olmamıştır. Kurumların değerlendirmesi açısından verilerin değerlendirilmesi önem taşımaktadır.

ÇİM'lerin kurulması ile cinsel istismara uğradığını ifade eden bir çocuğun, bunu belirtmesi ile başlayan ve yine yine her kurumda anlatması gerekliliği en aza indirilmiş olduğu düşünülmektedir. Ancak bu konuda herhangi bir veri bulunmamaktadır. Paydaş kurumların aynı çatı altında toplanmış olması nedeniyle olguların gereksinimine yönelik tespitler çok kısa zamanda yapılmakta, çalışma saati dışında da profesyonel yaklaşımlarda bulunulabilmektedir. Ayrıca farklı meslek elemanlarının birlikte çalışması, mesleki deneyimleri ve profesyonel yaklaşımları iyileştirdiği düşünülmektedir. Soruşturma dosyası oluşturulurken çocuğun çocuk dostu ortamlarda, bu alanda özel eğitim almış meslek elemanları ile görüşerek açıklama yapması başarılmaktadır. Yine soruşturma süresince yine açıklama yapmak zorunda kalınmaması başarılmıştır. Ancak, soruşturmadan sonra kovuşturma aşamasında (mahkeme aşaması) hâlen ÇİM'lerden gelen olguların da yine dinlenmesi devam ettiği bilinmektedir. Bu nedenle çocuğun açıklama yapma gerekliliğinin toplamda tek defaya düşürülebildiği söylemek güçtür. Bu konuda adli makamlarla ek çalışmaya gereksinim olduğu düşünülmektedir.

Ayrıca, ÇİM bulunmayan illerde, sistem hâlen eski şekli ile sürdüğünden, yaygınlaştırma çalışmalarının hızla sürmesi gerekmektedir. ÇİM'lerin yaygınlaştırılması Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından çalışılmakta olup, adli görüşmeci eğitimlerinin yapılması yılda üç kez düzenli olarak sürmektedir. Adli Görüşmeci Sertifikalı Eğitim Programı yayınlanmış, Ankara ÇİM'den sonra İzmir ÇİM'de bu alanda eğitim merkezi olarak görev almıştır. ÇİM çalışanları ayrıca sahada diğer meslek gruplarına verilen hizmet içi eğitimlerde de aktif rol almaktadır.

Sağlık uygulamalarında, özellikle acil kontrasepsiyon verilmesi, cinsel temasla bulaşan hastalıkların profilaksisinin verilmesi, bu hastalıkların serolojik takiplerinin yapılabilmesi, gerekli aşılamaları için bilgilendirilmesi, gebelik sonlandırması gerektiğinde hızlı bir şekilde yasal yazıların alınabilmesi, hızla (riskli olgularda anında) psikiyatrik değerlendirmenin yapılabilmesi olası olmaktadır. ÇİM'lerden önce çoğunlukla acil servislere başvuran bu olgular, acil yaklaşım sırasında geçici adli raporlama ve bildirim zorunluluğu nedeniyle kolluk kuvvetlerine bildirim sonrası açıklama yapmak için kurumdan ayrılmakta, dolayısıyla acil kontrasepsiyon verilmesi ya da cinsel temasla bulaşan hastalıklar açısından profilaksi verilmesi gibi acil sağlık hizmetleri aksayabilmekteydi.

Yine ülkemizdeki çocuk ve ergen psikiyatristi sayısı göz önünde bulundurulduğunda, bu olguların ilk değerlendirmelerinin bile ya hiç yapılamadığı, kanunla zorunlu hâllerde bile randevu ile yapılabildiği bilinmektedir. Bütün ÇİM'lerde çocuk ve ergen psikiyatristi bulunmasa bile (hâlen Ankara ve İzmir ÇİM'de bulunmaktadır) gerekli bağlantılar ve yönlendirmeler ile bu alanda da başarı sağlandığı düşünülmektedir.

Bütün bu işlemler sırasında dikkat edilmesi gereken en önemli durum gizlilik konusudur. Hâlen, bu olgular gizlilik esası nedeniyle Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS)'e giriş yapılamamaktadır.

Bir diğer sorun, çalışanların sürekli cinsel istismar gibi örseleyici bir konuda çalışıyor olmaları nedeniyle, psikiyatrik olarak etkilenmelerinin olası olmasıdır [20]. Düzenlenmekte olan yönetmelik ile, çalışma koşullarında iyileştirme yapılması ile ve gerekli hizmet içi psikiyatrik desteklerin verilmesi ile bu etkilenme azaltılabilir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak, ÇİM'ler çocuğun cinsel istismarı konusunda 7/24 çalışma esası ile hizmet veren, yapısında çeşitli profesyonellerin bulunduğu, multidisipliner çalışmanın güzel bir örneğidirler. Bu nedenle, yaygınlaştırma ve iyileştirme çalışmaları gerek üniversitelerin çocuk koruma birimleri, gerekse sağlık yöneticileri tarafından desteklenmeye devam edilmesi önemlidir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization and International Society for Prevention of Child Abuse and Neglect. Preventing child maltreatment: a guide to taking action and generating evidence. Geneva: World Health Organization; 2006
2. Wyatt GE, Loeb TB, Solis B, Carmona JV. The prevalence and circumstances of child sexual abuse: changes across a decade. *Child Abuse Negl* 1999;23:45-60. http://dx.doi.org/10.1016/S0145-2134(98)00110-0
3. Finkelhor D. The international epidemiology of child sexual abuse. *Child Abuse Negl* 1994;18:409-417. http://dx.doi.org/10.1016/0145-2134(94)90026-4
4. Alikasifoglu M, Erginoz E, Ercan O, Albayrak-Kaymak D, Uysal O, Ilter O. Sexual abuse among female high school students in Istanbul, Turkey. *Child Abuse Negl* 2006;30:247–455. http://dx.doi.org/10.1016/j.chiabu.2005.10.012
5. Atamer A, Asli T, Lawrence GE. Characteristics of childhood sexual abuse among Turkish university students. Postgraduate thesis, Psychology. Istanbul, Turkey Bogazici University Press. 1998. pp. 35-40.
6. Orsel S, Karadag H, Karaoglan-Kahilogullari A, Akgun-Aktas E. The frequency of childhood trauma and relationship with psychopathology in psychiatric patients. *Anatolian Journal of Psychiatry* 2011;12(2):130-136.
7. www.euro.who.int. Adverse childhood experiences survey among university students in Turkey: study report-2013
8. İşeri E. Cinsel istismar. FÇ Çetin, B Pehlivantürk, F Ünal, R Uslu, E İşeri, T Türkbay, A ve ark. Editörler. Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Temel Kitabı. 1. Baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2008. s.470-7.
9. Yates A. Sexual abuse of children. In: JM Wiener ed. Textbook of Child Adolescent Psychiatry, 2st edition. Washington: American Psychiatric Press; 1999. p.699-709.
10. Akco S, Dagli T, Inanici MA, Kaynak H, Oral R, Sahin F, et al. Child abuse and neglect in Turkey: professional, governmental and non-governmental achievements in improving the national child protection system. *Paediatr Int Child Health* 2013;33(4):301-309. http://dx.doi.org/10.1179/2046905513Y.0000000088
11. Cross TP, Jones LM, Walsh WA, Simone M, Kolko D. Child forensic interviewing in Children's Advocacy Centers: empirical data on a practice model. *Child Abuse Negl* 2007;31(10):1031-1052. http://dx.doi.org/10.1016/j.chiabu.2007.04.007
12. Olafson E. A call for field-relevant research about child forensic interviewing for child protection. *J Child Sex Abus* 2012;21(1):109-129. http://dx.doi.org/10.1080/10538712.2012.642469
13. Faller KC, Palusci VJ. Children's advocacy centers: do they lead to positive case outcomes? *Child Abuse Negl* 2007;31(10):1021-1029. http://dx.doi.org/10.1016/j.chiabu.2007.09.001
14. Newton AW, Vandeven AM. Child abuse and neglect: a worldwide concern. Curr Opin Pediatr. 2010 Apr;22(2):226-33. http://dx.doi.org/10.1097/MOP.0b013e3283377931
15. Oral R, Can D, Kaplan S, Polat S, Ates N, Cetin G, et al. Child abuse in Turkey: an experience in overcoming denial and a description of 50 cases. *Child Abuse Negl* 2001;25:279-290. http://dx.doi.org/10.1016/S0145-2134(00)00241-6
16. Agirtan CA, Akar T, Akbas S, Akdur R, Aydin C, Aytar G, et al. Establishment of interdisciplinary child protection teams in Turkey 2002–2006: identifying the strongest link can make adifference! *Child Abuse Negl* 2009;33:247-155. http://dx.doi.org/10.1016/j.chiabu.2008.12.008
17. Sahin F, Kuruoğlu AC, Demirel B, Akar T, Çamurdan AD, İşeri E, et al. Six-year experience of a hospital-based child protection team in Turkey. *Turk J Pediatr* 2009;51:336-343.
18. www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2012/10/20121004-5.
19. Türk Ceza Kanunu.http://www.tbmm.gov.tr/kanunlar/k5237.html
20. Bonach K, Heckert A. Predictors of secondary traumatic stress among children's advocacy center forensic interviewers. *J Child Sex Abus* 2012;21(3):295-314. http://dx.doi.org/10.1080/10538712.2012.647263

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2016; 6(1):15-24
doi:10.5222/buchd.2016.015

Klinik Araştırma

KIDSCREEN yaşam kalitesi ölçeği özbildirim ve vekil ölçüm sonuçlarının karşılaştırması: Ebeveynler çocuklarının yaşam kalitesini ne kadar öngörebiliyor?

Comparison of the self and the proxy versions of the KIDSCREEN quality of life scale: To what extend can parents predict quality of life of their children?

Hakan BAYDUR[1], Dilek ERGİN[1], Gül GERÇEKLİOĞLU[2], Erhan ESER[3]

[1]Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu, Manisa
[2]Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Manisa
[3]Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Manisa

ÖZ

Amaç: Bu araştırmanın amacı KIDSCREEN sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (SYK) ölçeği öz bildirim yanıtları ile vekil yanıtları arasındaki uyumu karşılaştırmaktır.
Yöntemler: Araştırma Manisa'da yer alan 6 okulda 8-18 yaş arası 662 çocuk/genç, 543 ebeveyn üzerinde yürütülmüş kesitsel bir araştırmadır. Araştırmada katılımcıların sosyodemografik özellikleri belirlenmiş ve KIDSCREEN yaşam kalitesi anketi uygulanmıştır. Araştırmanın analizinde temel tanımlayıcı bulgular ile öz bildirim-vekil değerlendirmesinin birlikteliğini belirlemek için korelasyon analizi, sınıfiçi korelasyon katsayıları (Intraclass Correlation Coeffience, ICC), Bland-Altman grafiği incelenmiştir. Ayrıca çocuğun/gencin yaşam kalitesi puanlarını vekil/ebeveyn ölçümünün ne kadar açıklayabildiğini belirlemek için doğrusal regresyon analizi yapılmıştır.
Bulgular: Katılan çocukların %49,4'ü erkek, yaş ortalaması 13,1±2,4'tür. SYK öz bildirim ve vekil yanıtlarının korelasyon katsayısının 0,27 ile 0,52 arasında, ICC değerleri dağılımı ise 0,43 ile 0,68 arasındadır. Ebeveyn yanıtlarının çocuğun/gencin yaşam kalitesini öngörebilmedeki tanımlayıcılık katsayısının (R2) 0,10 ile 0,41 arasında belirlenmiştir. Bland-Altman grafiği KIDSCREEN-52 ve KIDSCREEN-10 için sistematik hatadan uzak, sıfırın etrafında dağılmakta ve ±2 standart sapma aralığı içerisinde yer almaktadır.
Sonuç: KIDSCREEN yaşam kalitesi ölçeği öz bildirim-vekil sürümü orta düzeyde birliktelik ve uyum gösterdiği bulunmuştur. Ebeveyn-çocuk değerlendirmelerinde özellikle Sosyal kabul-zorbalık boyutunda tutarsızlık vardır. Uzun sürümde (KIDSCREEN-52), ebeveynler duygudurum ve duygulanım boyutunda çocuklarından daha yüksek skor verirken, çocuklar kendi bedensel iyilik durumlarını ebeveynlerinden daha olumlu algılamaktadırlar. İndeks sürümde (KIDSCREEN-10) ise çocuk-ebeveyn değerlendirmesi tutarlıdır.

Anahtar kelimeler: Yaşam kalitesi, öz bildirim değerlendirmesi, vekil değerlendirmesi, tutarlılık

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study is to compare the agreement between self and proxy responses of the KIDSCREEN health- related quality of life (HRQOL).
Methods: This cross sectional study was carried out on 662 children/adolescents aged between 8 to 18 years and 543 parents in 6 schools of Manisa city center, Turkey. In this study sociodemographic characteristics of the participants were determined, and KIDSCREEN quality of life questionnair forms were applied. Following descriptive findings, Pearson correlation analyses, Intraclass Correlation Coefficients and Bland-Altman graphs were performed in the statistical analyses so as to determine the association between basic descriptive findings, self-, and proxy responses. In addition Linear Regression analysis was performed in order to show the extend of proxy/parents' evaluations in the explanation of children's, and adolescents! HRQOL.
Results: 49.4 %of the children were male; and mean age was 13.1±2.4 years. Correlation coefficients and ICCs of self and proxy HRQOL evaluations were between 0.27 to 0.52 ranging between 0.43 to 0.68 respectively for the various dimensions of the KIDSCREEN. The range of Determination coefficients (R2) for the prediction of self-ratings by proxy ratings were between 0.10 to 0.41 for different dimensions. Bland-Altman graph showed a sound distribution (majority of the values are between ±2 standard deviation limits) around zero line of the graph devoid of systematic error for both KIDSCREEN-52 physical well-being scale and KIDSCREEN-10.
Conclusion: KIDSCREEN self- and proxy ratings showed a moderate level of correlation, and agreement. A significant disagreement was detected for bullying dimension between self- and proxy ratings. Parents overestimated HRQOL in the "moods and emotions" dimension compared to their children whereas children better perceived their physical well-being than their parents for the long version (KIDSCREEN-52). A good agreement was detected between self- and proxy ratings for the short version (KIDSCREEN-10).

Key words: Quality of Life, self-rating, proxy-rating, agreement

Alındığı tarih: 11.02.2016
Kabul tarihi: 18.02.2016

Yazışma adresi: Yard. Doç. Dr. Hakan Baydur, İstasyon Mevkii, 45020-Manisa
e-mail: hakan.baydur@gmail.com

GİRİŞ

Sağlığın değerlendirilmesinde ve tıbbi girişimlerin başarısının ölçümünde, hekim merkezli geleneksel ve nesnel klinik sonuç ölçümleri ile yetinilmemeli, buna ek olarak hastaların algıladıkları sağlık durumu da bu değerlendirmede hesaba katılmalıdır. Özellikle izleme dayalı tıbbi girişimler ve rutin sağlık hizmetlerinde, algılanan sağlık durumunu yansıtan hasta merkezli Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi (SYK) sonuçlarının değerlendirilmesi şiddetle önerilmektedir [1-5]. Birey merkezli değerlendirmenin iki özel sonucundan birisi değerlendirmenin öznel olması, diğeri ise çok boyutlu bir bakış açısının yer almasıdır. Bu iki açıdan incelendiğinde yetişkinlerdekinden farklı olarak çocukların SYK'ni oluşturan farklı etmenlerin olduğu görülmektedir [6]. Bu nedenle çocuklar için çok sayıda genel ve hastalığa özel SYK ölçeğinin geliştirildiği, yıllar içerisinde ölçek sayısının da arttığı bildirilmektedir [7,8]. Bu ölçeklerin 30'unun genel, 64'ünün hastalığa özel ölçek olduğu, yalnızca bunlardan 51'inin 2001-2005 yılları arasında geliştirildiği belirlenmiştir [9]. Genel yaşam kalitesi ölçeklerinin çoğunda bedensel, ruhsal ve sosyal alanın yanı sıra çeşitli adlarda anılan alt boyutların yer aldığı görülmektedir [8-10].

Çocuklar için genel ve hastalığa özel olarak üretilen birçok SYK ölçeğine karşın kültürler arası karşılaştırılabilir ve aynı zamanda geliştirildiği kültürün özelliklerini de yansıtabilen bir ölçeğe olan gereksinim nedeniyle Avrupa'da 13 ülkenin katıldığı çok merkezli bir ölçek geliştirme projesi yürütülmüştür [11-13]. Bu projede hem genel amaçlı SYK ölçeği KIDSCREEN hem de hastalık ve kronik duruma özel ölçek olan DISABKIDS geliştirilmiştir [5,14]. Modern test tekniklerinin kullanıldığı ve kültürler arası geçerliliği yapılan KIDSCREEN [13,15] sonradan geçerlilik çalışması ile kültürlerine uyarlanan ülkeler ile toplamda 38 dilde geçerlilik çalışması yapılmış, 50'nin üzerinde klinik ve epidemiyolojik araştırmada kullanılmıştır [16].

SYK ölçeklerinde öz bildirime dayalı değerlendirmenin yanı sıra çocuğun yaşam kalitesinin ebeveyni aracılığıyla değerlendirilmesi gerekliliği de (Örneğin, yaş, dil ve anlama becerisinin yetersizliği, mental sorunlar, zekâ gelişim yetersizliği, sosyalleşmede yetersizlik, bağımlılık vb.) söz konusudur [17,18]. Özellikle yaş ve ağır hastalık durumlarında çocuk hakkında daha etkili bilgi alabilmenin önemli bir yolu vekil-ebeveyn değerlendirmesidir [18]. Bu nedenlerden dolayı çocuklar için geliştirilmiş birçok ölçeğin birer vekil-ebeveyn sürümü bulunmaktadır.

Literatürde özellikle çocuklar için geliştirilmiş yaşam kalitesi gereçlerinin geliştirilme güçlüğü yanı sıra ebeveyn sürümlerinin çocuğun yaşam kalitesini öngörebilmedeki uyumsuzluğuna da dikkat çekilmektedir [18,19]. Özellikle sorgulanan kavramlar benzer şekilde algılansa bile verilen yanıtların birbiriyle uyumsuz olabileceği, çünkü çocuğun çevresiyle bir bütün olarak gerçekliği algılayışı ile ebeveynin algılayışı arasındaki farklılığın elde edilen bu uyumsuzlukta belirleyici olduğu belirtilmektedir [17,19]. Bu amaçla geliştirilen ölçeklerin güvenilirliğinin bir göstergesi de vekil ile öz bildirim sürümlerindeki tutarlılıktır [18].

Araştırmalar öz bildirime dayalı değerlendirmenin öncelikli olarak kullanılması gerektiği yönünde bulgular verse de vekil değerlendirmenin kaçınılmaz ya da önemli olduğu durumlarda yaşam kalitesinin nasıl elde edileceği sorunundan söz eder. Bu tür durumlarda yapılması gereken en iyi uyumu sağlayan araçlar ile değerlendirmenin yapılması olacaktır [20]. Ayrıca küçük yaşlarda ve ağır hastalık durumunda gereksinim duyulan bilginin de elde edilmesinde vekil değerlendirmesinin önemli olabileceği bildirilmektedir [21].

Amaç

Bu araştırmanın amacı KIDSCREEN yaşam kalitesi ölçeği öz bildirim (çocuk-ergen) yanıtları ile vekil (ebeveyn) yanıtları arasındaki uyumu karşılaştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Evren ve örnek

Araştırma Manisa'da yer alan biri kırsal, biri kentsel ve biri yarı kentsel olmak üzere 3 ilköğretim okulu ve 3 lisede (toplamda 6 okulda) yürütülmüş kesitsel bir araştırmadır. Araştırma sorusunun yanıtlanabilmesi için gerekli en küçük örnek büyüklüğü her bir denek başına 2 gözlem, 0,7 sınıfiçi korelasyon katsayısı (Intraclass Correlation Coefficence, ICC) (farksızlık hipotezi için 0,6 ICC değeri dikkate alınarak), 0,05 alfa değeri ve 0,80 güç ile 333 kişi olarak hesaplanmıştır. Araştırmaya 8 ila 18 yaş aralığında ilköğretim ve orta öğretim okullarında okuyan toplam 662 çocuk/genç ve 543 ebeveyn dâhil edilmiştir. Katılımcıların belirlenmesinde her bir yaştan öğrenciler rasgele seçilmiştir. Öğrencilerin ebeveynlerinden araştırmaya katılım ile ilgili yazılı onam alınmıştır. Yazılı onam sonrası veri toplama formu hem çocuklar hem de ebeveynleri tarafından doldurulmuştur. Ayrıca araştırma için yerel etik kuruldan onay ve eğitim kurumlarından izin alınmıştır.

Veri toplama formu

Araştırmada kullanılan veri toplama formu iki bölümden oluşmaktadır. İlk bölüm çocuğun/gencin genel sosyodemografik özelliklerini sorgulamaktadır. İkinci bölümde Türk diline uyarlanmış KIDSCREEN-52 genel amaçlı yaşam kalitesi ölçeği bulunmaktadır.

KIDSCREEN

Ölçek Avrupa Birliği'nce desteklenmiş çok merkezli bir proje içerisinde geliştirilmiştir. KIDSCREEN-52 toplamda 52 sorudan oluşan 8-18 yaş arası çocuklar ve gençler için geliştirilmiş, genel amaçlı bir yaşam kalitesi ölçeğidir. Ölçeğin farklı dillere çevrilmiş 27 sürümü bulunmaktadır. Ölçeğin öz bildirim ve ebeveyn sürümü bulunmaktadır. Ölçek 52 soruluk yapısıyla toplamda çocukların 10 ayrı boyutta yaşam kalitesini sorgulamaktadır. Bu boyutlar sırasıyla bedensel iyilik (5 madde), ruhsal iyilik (6 madde), duygu-durum ve duygulanım (7 madde), kendini algılama (5 madde), özerklik (5 madde), ebeveynle ilişkiler ve ev yaşamı (6 madde), parasal kaynaklar (3 madde), sosyal destek ve akranlar (6 madde), okul çevresi (6 madde), sosyal kabul-zorbalık (3 madde) şeklindedir. KIDSCREEN-27 kısa form ise KIDSCREEN-52 içinden çekilen, 27 soru ve 5 boyuttan oluşan ölçektir. KIDSCREEN-27 bedensel iyilik (5 madde), ruhsal iyilik (7 madde), otonomi ve ebeveyn ile ilişkiler (7 madde), sosyal destek ve akranlar (4 madde) ve okul çevresi (4 madde) boyutlarından oluşmaktadır. KIDSCREEN-52'den çekilen 10 maddeden ve tek boyuttan oluşan bir indeks formu da (KIDSCREEN-10 genel yaşam kalitesi) bulunmaktadır [11-13,16,22-25].

Tüm KIDSCREEN anketlerinde maddeler, 5 noktalı likert tipi yanıt skalasına sahiptir [(hiç, çok az, orta derecede, çok ve son derecede) ya da (hiçbir zaman, bazen, sık, çok sık ve her zaman)]. Öz bildirim ve ebeveyn sürümlerinin her biri için ayrı olmak üzere, KIDSCREEN-52 anketinin 10, KIDSCREEN-27 anketinin 5 boyutta puan hesaplaması yapılırken, KIDSCREEN-10 indeks formu için tek bir puan hesaplanmaktadır. Puan hesabı her bir boyut için Rasch skoru olarak adlandırılan ve ortalaması 50, standart sapması 10 olarak dönüştürülen T değeri üzerinden yapılmaktadır. Puan hesabında çok merkezli araştırma verisinden elde edilen değerler dikkate alınmaktadır. Artan puan iyi yaşam kalitesini gösterir. Ayrıntılı bilgi KIDSCREEN rehberinde yer almaktadır [25].

Analiz

Araştırmanın bulguları tanımlayıcı olarak sayı, yüzde, ortalama, standart sapma değerleri ile sunulmuştur. Öz bildirim ve vekil yaşam kalitesi boyut puanları arasındaki fark için "Paired t testi" ve "Cohen's d" etki büyüklüğü hesaplanmıştır. Etki büyüklüğü için 0,3 düşük, 0,5 orta ve 0,8 yüksek olarak değerlendirilmiştir [26]. Öz bildirim ile vekil değerlendirmesinin birlikteliğini belirlemek için korelasyon analizi, sınıfiçi korelasyon katsayıları

(Intraclass Correlation Coeffience, ICC), Bland-Altman grafiği incelenmiştir. ICC için 0,7'nin üzeri kabul edilebilir, 0,5-0,7 arası sınırda ve 0,5'ten aşağıdaki değerler zayıf uyumun göstergesi olarak değerlendirilmiştir [27]. Bland-Altman grafiğinde iyi bir uyumun göstergesi olarak ortalamalar arası farkın sıfır etrafında ±2 standart sapma aralığında dağılması beklenmektedir [28]. Ayrıca çocuğun/gencin yaşam kalitesi puanlarını vekil/ebeveyn ölçümünün ne kadar açıklayabildiğini belirlemek için doğrusal regresyon analizi yapılmış, sonuçları beta ve tanımlayıcılık katsayısı (R2) ile sunulmuştur. Araştırmanın analizinde SPSS 21,0 ve Medcalc istatistik paket programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Araştırmaya katılan çocukların %49,4'ü erkek, yaş ortalaması 13,1±2,4'tür. Katılımcıların %11,9'u (n=78) önemli ve sürekli devam eden bir hastalığı olduğunu, %2,4'ü (n=16) doğuştan ya da sonradan olan bir engelinin olduğunu bildirmiştir. Yüzde 26,7'si ise son bir ay içerisinden hastalığı nedeniyle bir doktora başvurduğunu belirtmiştir. Vekil yanıtlayıcıların %67,9'u çocuğun/gencin anne, %29,5'i babasıdır. Katılımcı çocukların/gençlerin annelerinin %54,2'si ilkokul mezunu ve %20,0'si gelir getirici bir işte çalışmaktadır (Tablo 1).

KIDSCREEN öz bildirim ve vekil puan farkları ve anlamlılığı karşılaştırmasında bedensel iyilik, ruhsal iyilik, duygudurum ve duygulanım ile sosyal kabul-zorbalık boyutlarında farklılığın görüldüğü ($p<0,05$), buna karşın hiçbirinde farkların etki büyüklüğünün 0,20'nin üzerine çıkamadığı belirlenmiştir. Yaşam kalitesi öz bildirim ve vekil yanıtlarının korelasyon katsayısının 0,27 ile 0,52 arasında değiştiği görülmektedir. ICC değerleri dağılımı ise 0,427 ile 0,684 arasındadır. En düşük

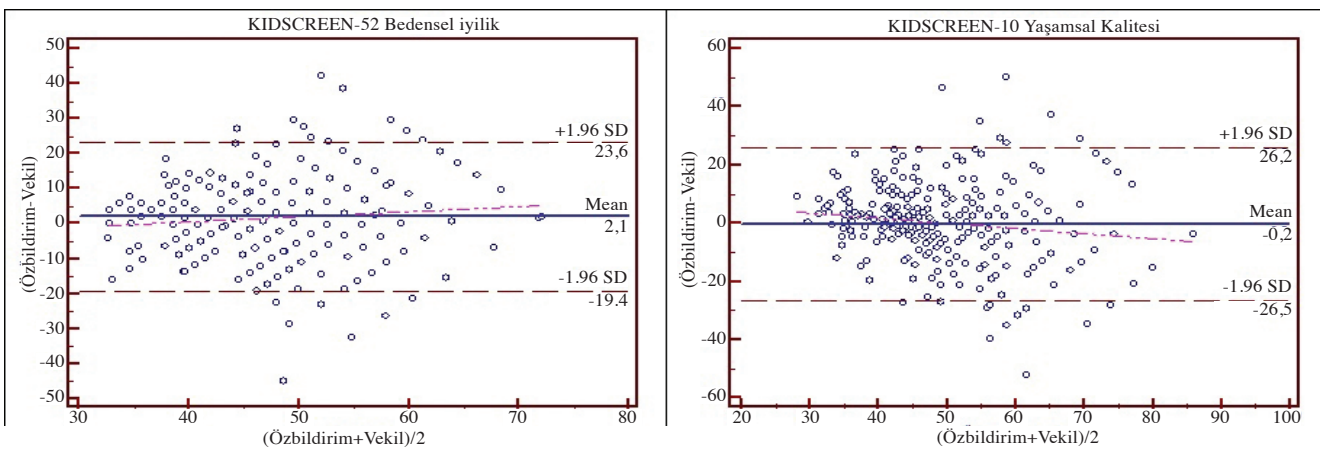
Tablo 1. Katılımcı çocuk ve ebeveynlerin sosyodemografik özellikleri.

Özellikler	Sayı	%
Cinsiyet	327	49,4
Erkek	335	50,6
Kadın		
Yaş ort±ss (min-max)	13,1±2,4 (8-18)	
Kronik hastalık durumu		
Var	78	11,8
Yok	584	88,2
Engellilik durumu		
Var	16	2,4
Yok	642	97,6
Son bir ayda hastalık nedeniyle doktora başvuru durumu		
Evet var	176	26,7
Hayır yok	483	73,3
Vekil yanıtlayıcının akrabalık derecesi		
Annesi	368	67,9
Babası	160	29,5
Diğer	15	2,6
Anne eğitimi		
Okuma yazması yok	62	9,4
Okuryazar ama okula gitmemiş	32	4,9
İlkokul bitirmiş	357	54,2
Ortaokul bitirmiş	85	12,9
Lise bitirmiş	96	14,6
Üniversite bitirmiş	27	4,1
Anne çalışma durumu		
Çalışıyor	132	20,0
Çalışmıyor	527	80,0

Tablo 2. Çocuk ve ebeveyn değerlendirmesine göre yaşam kalitesi boyutlarının farkı, korelasyon, sınıfiçi korelasyon ve regresyon katsayıları (ebeveyn puanlarının çocuk puanlarını tanımlayabilme kapasitesi).

		ICC							Regresyon analizi	
Ölçekler-Boyut	**Öz bildirim-vekil puan farkı**	**EB**	**r**	**Genel**	**Çocuk**	**Genç**	**Erkek**	**Kız**	**β**	**R2**
KIDSCREEN-52										
Bedensel iyilik	2,07*	0,18	0,52	0,68	0,55	0,73	0,67	0,69	0,47	0,34
Ruhsal iyilik	-0,75	-0,06	0,44	0,61	0,55	0,59	0,54	0,68	0,38	0,31
Duygudurum ve duygulanım	-1,36*	-0,13	0,36	0,53	0,50	0,54	0,40	0,65	0,32	0,26
Kendini algılama	-0,99	-0,09	0,32	0,48	0,45	0,45	0,38	0,57	0,28	0,19
Özerklik	1,16	0,09	0,43	0,59	0,59	0,58	0,54	0,62	0,41	0,20
Ebeveynle ilişkiler ve ev yaşamı	-1,28	-0,10	0,40	0,57	0,50	0,56	0,51	0,63	0,37	0,21
Parasal kaynaklar	-0,75	-0,07	0,37	0,54	0,49	0,58	0,48	0,60	0,38	0,15
Sosyal destek ve akranlar	-0,89	-0,08	0,46	0,63	0,59	0,63	0,56	0,67	0,44	0,22
Okul çevresi	0,47	0,04	0,48	0,65	0,61	0,63	0,60	0,69	0,41	0,41
Sosyal kabul-zorbalık	-1,77*	-0,19	0,27	0,43	0,55	0,20	0,22	0,55	0,25	0,10
KIDSCREEN-27										
Bedensel iyilik	2,07*	0,18	0,52	0,68	0,55	0,73	0,67	0,69	0,47	0,34
Ruhsal iyilik	-1,56*	-0,13	0,45	0,62	0,60	0,60	0,60	0,65	0,41	0,33
Otonomi ve ebeveyn ile ilişkiler	-0,41	-0,03	0,39	0,55	0,58	0,49	0,49	0,60	0,37	0,16
Sosyal destek ve akranlar	-0,75	-0,06	0,45	0,62	0,48	0,67	0,56	0,65	0,41	0,24
Okul çevresi	0,12	0,01	0,45	0,62	0,58	0,60	0,54	0,69	0,38	0,37
KIDSCREEN-10 indeks										
Genel Yaşam Kalitesi	-0,15	-0,01	0,47	0,63	0,62	0,58	0,61	0,66	0,41	0,32

***EB:** Cohen's d, etki büyüklüğü, 0,3 düşük, 0,5 orta, 0.8 yüksek, * p<0,05*
***r:** korelasyon katsayısı. **ICC:** sınıfiçi korelasyon katsayısı (öz bildirim-vekil)*
 # Öz bildirimden elde edilen her bir yaşam kalitesi boyut puanı karşısında vekil sürümünden elde edilen aynı boyut puanının yaşa ve cinsiyete göre düzeltilmiş regresyon analizi sonucunu gösterir.
***β:** Standartlaştırılmış beta. **R²:** Tanımlayıcılık katsayısı*



Grafik 1. Bedensel iyilik ve sosyal kabul-zorbalık boyutlarının çocuk ve ebeveyn karşılaştırması için Bland-Altman grafiği.

ICC ve korelasyonun sosyal kabul-zorbalık, en yükseğinin ise bedensel iyilik boyutlarında olduğu tespit edilmiştir (p<0,05). Ebeveyn yanıtlarının çocuğun/gencin yaşam kalitesini öngörebilme yeteneği için uygulanan regresyon analizi sonuçlarına göre tüm boyutlarda anlamlı düzeyde ilişkinin olduğu, öngörüdeki tanımlayıcılık katsayısının (R2) 0,10 ile 0,41 arasında değiştiği belirlenmiştir (p<0,05) (Tablo 2).

Bland-Altman grafiği KIDSCREEN-52 uzun

formun bedensel iyilik boyutu ve KIDSCREEN-10 indeks yaşam kalitesi için çizilerek değerlendirilmiştir. Elde edilen grafik sonuçları incelendiğinde her iki boyut için farkların dağılım grafiğinin sıfırın etrafında yayıldığı ve değerlerin büyük çoğunluğunun farkların ortalamasının ±2 standart sapma aralığı içerisinde yer aldığı belirlenmiştir. Bedensel iyilik için farkların ortalaması 2.07±10.9, genel yaşam kalitesi indeks puanı için -0.15±13.4'tür. Dağılım değerlerinin sistematik olarak tek tarafa yığılmamış ve sıfır değerinin uzağında yer almamış olduğu görülmektedir (Grafik 1).

TARTIŞMA

Araştırmaya katılanların yaşam kalitesi puan dağılımlarının Avrupa çok merkezli çalışmadan elde edilen puan dağılımlarına benzer özellikte olduğu [16], bedensel iyilik, ruhsal iyilik, duygudurum ve duygulanım ile sosyal kabul-zorbalık boyutlarında öz bildirim ile vekil puan farkının yüksek olduğu görülmektedir. Yapılan benzer araştırmalarda da bu çalışmadakine benzer düzeylerde fakat farklı boyutlarda anlamlılıkların elde edildiği görülmektedir. Örneğin, İspanyol çocuklarında yapılan izleme dayalı karşılaştırmada bedensel iyilik ve otonomi-ebeveyn ile ilişkiler boyutlarında çocuklar ile ebeveynleri arasında farklılık bulunurken [21], İsviçre'de yapılan araştırmanın kontrol grubunda ise bedensel iyilik dışındaki tüm boyutlarda anlamlı düzeyde çocuk değerlendirmelerinin daha yüksek puanlı olduğu görülmektedir [29]. Hem Avrupa çok merkezli çalışmasından elde edilen sonuçlarda hem de bu çalışmada sistematik bir şekilde öz bildirim veya vekil yanıtlarının üstünlüğü görülmemektedir. Diğer bir deyiş ile ebeveynler ya da çocuklar farklı boyutlarda daha yüksek puan alabilmektedir [30].

Öz bildirim yaşam kalitesi boyut puanları ile vekil yanıtlarından elde edilen boyut puanları arasındaki korelasyon düzeylerinin 0.27 ile 0.52 aralığında yer almaktadır. En yüksek korelasyon düzeyi bedensel iyilik boyutunda belirlenmiştir. En düşük ise sosyal kabul-zorbalık boyutundadır. İncelenen örneğin tümü ele alındığında ICC'nin pearson korelasyon katsayısı ile benzer bir dağılım özelliğinde olduğu görülmektedir. En düşük ve yüksek ICC değeri sosyal kabul-zorbalık boyutunda 0.43 ve bedensel iyilik boyutunda 0.68'dir. KIDSCREEN-27 için ise en düşük ICC değeri 0.55 ile otonomi ve ebeveyn ile ilişkiler boyutundayken, en yüksek uyum bedensel iyilik boyutunda belirlenmiştir. ICC değerlerinin farklı çalışmalarda da bu araştırmadakine benzer özellikte olduğu görülmektedir [29,31,32]. Diğer taraftan bu çalışmada dâhil olmak üzere KIDSCREEN ve benzeri yaşam kalitesi ölçeklerinde gözlemciler arası uyumda önerilen 0.7'lik ICC uyum değerinin altında sonuçlar elde edildiği bilinmektedir. Bu nedenleri arasında sayılabilecek en önemli nokta değerlendirmenin öznel yargıya açık olmasından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle elde edilecek olan uyum değerlendirilmesinde literatürde yer alan 0.7'lik kesme noktası esas alınmakla birlikte, 0.5-0.7 aralığındaki kabul edilebilir uyumunda önemli olduğu düşünülmektedir. Kaldı ki belirlenen 0.7'lik uyum değerinin mutlak bir uyum göstergesi olmadığı belirtilmektedir [27,33]. Yapılan karşılaştırmada ölçüm gerecinin farklı gözlemcilerin uyumunu değerlendirdiği düşünülürse elde edilecek sonuçların özellikle yaşam kalitesinin gözlenebilir yanlarında yüksek tutarlılık, gözlenemeyen taraflarında daha düşük tutarlılık sergilediği de görülmektedir.

Öz bildirim ve vekil ICC değerleri yaş gruplarına göre ayrı ayrı incelendiğinde ebeveyn-genç ICC değerinin birçok boyutta ebeveyn-çocuk ICC değerine göre yüksek uyum değeri gösterdiği belirlenmiştir. Özellikle bedensel iyilik boyutunda ebeveyn-çocuk ICC değerine göre daha yüksek uyum (0.55'e karşı 0.73) belirlenirken, sosyal kabul-zorbalık boyutunda bunun tam tersi (ICC değeri 0.55'e karşı 0.20) durum söz konusudur. Cinsiyetlere göre ICC değerleri açısından ebeveyn-kız ICC değeri ebeveyn-erkeklere göre daha yüksek uyum sergilediği belirlenmiştir. Hem yaş gruplarına göre hem de cinsiyete göre ben-

zer bir durumun Avrupa çok merkezli çalışmasında da görülmektedir. Avrupa çok merkezli araştırmasından elde edilen verilerin karşılaştırıldığı çalışmada, gençlerin çocuklara göre daha yüksek ebeveyn uyumu sergilediği, bedensel iyilik boyutunda en yüksek uyumun olduğu, buna karşın sosyal kabul-zorbalık boyutunda ise bu çalışmadan elde edilen sonuçlardan farklı olarak çocuklar ve gençlerde benzer ICC değeri bulunduğu görülmektedir. Aynı araştırmada çalışmamızdakine benzer şekilde daha fazla kız-ebeveyn uyumu (erkeklere göre daha yüksek ICC değeri) belirlenmiştir [30]. Artan yaş ile öz bildirim-vekil uyumunun yükselmesi, gencin deneyimleri ve duygu durumunun yetişkinler tarafından daha iyi algılandığı şeklinde açıklanabilir. Diğer taraftan özellikle bedensel iyilik boyutunda daha yüksek, buna karşın sosyal kabul-zorbalık boyutundaki düşük ICC değeri ebeveynin gencin bedensel gelişimini yaşamının ev dışı bölümünden daha fazla oranda izleyebildiğinin bir göstergesi olabilir. Kızlar ile ebeveynlerinin uyumunun erkeklere göre daha yüksek olması ise benzer çalışmalarda da görülmektedir [21,30,31]. Bu ebeveyn-kız yanıt uyumunda vekil yanıtlayıcıların çoğunluğunun anneleri (%67.9) olması arasındaki bağ ile açıklanabileceği düşünülmektedir. Diğer bir deyiş ile vekil yanıtlayıcı annelerin kız çocuklarının bedensel, ruhsal ve sosyal özelliklerini erkek çocuklarına göre daha fazla oranda uyumlu tahmin edebildiğinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Ayrıca tutarlı sonuçlarda olumlu aile ilişkilerinin de önemli olduğu bilinmektedir [34].

Öz bildirim-vekil uyumundaki benzer dağılımı yaşa ve cinsiyete göre düzeltilmiş doğrusal regresyon analizi sonuçlarında da görmek olasıdır. Bu çalışmada en yüksek öz bildirim-vekil açıklayıcılığı okul ve bedensel iyilik boyutunda görülmektedir. En düşük açıklayıcılık katsayıları ise sosyal kabul-zorbalık parasal kaynaklar, kendini algılama ve özerklik boyutlarındadır. Avrupa çok merkezli çalışmanın verilerinden üretilen öz bildirim-vekil karşılaştırmasında da benzer bir şekilde sosyal kabul-zorbalık ve kendini algılama boyutlarında düşük, okul ve bedensel iyilik boyutlarında yüksek tanımlayıcılık katsayısı dağılımı görmek olasıdır [30]. Rajmil ve ark. [21] izleme dayalı çalışmasında ise KIDSCREEN-27 ölçeği otonomi ve ebeveyn ile ilişkiler boyutlarından elde edilen beta katsayısının bu çalışmadakine benzer bir şekilde en düşük katsayılardan biri olduğu görülmektedir. Bu benzer açıklayıcılık dağılımının diğer uyum ölçütleri olan ICC ve korelasyon katsayısı ile birliktelik göstermesi dikkat çekicidir. Diğer taraftan çocuğun/gencin gözlenebilir yaşam alanlarına ilişkin yüksek açıklayıcılık katsayısı, gözlenemeyen ve ev dışı alanlarda yer alan boyutlarda düşük açıklayıcılık katsayısı diğer uyum ölçütleri ile paralel seyretmektedir.

Bland ve Altman gözlemciler arası uyumu değerlendirmede korelasyon katsayısı yerine ortalamalar arası farkın serpme grafiği üzerinde puan dağılımları gösterimi biçiminde izlenmesi ve değerlendirmesini önermektedir [28]. Bu dağılımın gözlendiği grafikte ortalamalar arası farkın sıfır çizgisi etrafında kümelendiği, dağılımdaki değerlerin simetrik bir şekilde ±2 standart sapma aralığı içerisinde kaldığı görülmektedir. Diğer bir deyiş ile elde edilen farklar bir biriyle uyumlu ve sistematik hatadan uzak bir dağılım sergilemektedir. KIDSCREEN ölçeğinin çeşitli sürümlerinin kullanıldığı çalışmalarda da özellikle bedensel boyut başta olmak üzere 10 maddelik indeks formundan elde edilen dağılım grafiklerinin bu çalışmadakine benzer özellikte olduğu görülmektedir [20,21,30]. Bununla birlikte, bazı araştırmacıların beklentilerine uygun bir uyum değeri olması açısından ortalamadan sapma miktarı için 0,5'lik bir standart sapma değerinin esas alarak yaptıkları öz bildirim-vekil uyum karşılaştırmalarından elde edilen uyumun yetersiz olduğu yönünde çıkarımları bulunmaktadır [20,34]. Oysa ölçülen değerlerin biyolojik parametrelerden farklı, birden çok maddesi olan, farklı değerlendiriciler tarafından üretilen, öznel yanı ağırlıklı ve değerlendirmenin yapıldığı zamana bağlı olarak değişkenliği yüksek olabilecek nitelikte olduğu göz ardı edilmemelidir. Bu açıdan Blant-Altman grafiği

dağılımın gözlemsel olarak nasıl bir uyum sergilediğinin izlenebilmesi açısından da oldukça iyi bir değerlendirme biçimidir. Bu çalışmada sunulan bedensel iyilik ve indeks puan dağılımlarının da bu çizgide kabul edilebilir bir dağılım sergilediği gözlenmektedir.

Bu araştırmanın bazı sınırlı ve üstün tarafları olduğu görülmektedir. Bu sınırlılıklardan ilki, örnekleme alınan ve alınmayan kişilerin oluşturduğu taraf tutmadır. Örnekleme her bir yaş grubunu temsil edebilecek şekilde sınıflar arasından seçim yapılmış olsa da birey dikkate alınarak seçim yapılamamıştır. Bu nedenle seçime bağlı taraf tutma (sınıflar seçildiği için) söz konusu olabilir. Bu taraf tutmanın etkisini giderebilmek için örneğe alınan kişi sayısı arttırılmıştır. Diğer taraftan tüm yaş ve cinsiyet gruplarını temsil edebilecek nitelikte bir örnek seçimi yapabilmek için örnek seçilen noktalarda tabakalı bir seçim yöntemi belirlenmiştir. Böylece ölçeğin tüm cinsiyet ve yaş grupları için eşit bir ağırlıkta temsil edildiği de düşünülmektedir. Bu araştırma için diğer bir sınırlılık ise kesitsel bir dizaynda yürütülmüş olmasıdır. Kesitsel dizayn ölçeğin zamana karşı değişimdeki tutarlılığını ortaya çıkarabilmeyi önlemektedir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

KIDSCREEN yaşam kalitesi ölçeği öz bildirim-vekil sürümünün orta düzeyde birliktelik ve uyum gösterdiği bulunmuştur. Ebeveyn-çocuk değerlendirmelerinde özellikle "sosyal kabul-zorbalık" boyutunda tutarsızlık vardır. Uzun sürümde (KIDSCREEN-52), ebeveynler "duygudurum ve duygulanım" boyutunda çocuklarından daha yüksek skor verirken, çocuklar kendi "bedensel iyilik" durumlarını ebeveynlerinden daha olumlu algılamaktadırlar. İndeks sürümde (KIDSCREEN-10) ise çocuk-ebeveyn değerlendirmesi tutarlıdır. Genel olarak ebeveynler ile gençlerin yanıt uyumu çocuklara göre, ebeveynler ile kızların yanıt uyumu erkeklere göre yüksektir.

Gelecekte yapılacak olan daha büyük örneklem ve izleme dayalı çalışmalar ile öz bildirim-vekil uyumu daha ayrıntılı olarak belirlenebilir. KIDSCREEN vekil sürümü bu haliyle çocukların/gençlerin SYK'ni değerlendirmede kabul edilebilir bir uyum düzeyine sahip yaşam kalitesi aracı olarak uygulanabilir.

KAYNAKLAR

1. Seid M, Varni J, Jacobs J. Pediatric Health-Related Quality-of-Life Measurement Technology: Intersections between Science, Managed Care, and Clinical Care. *J Clin Psychol Med Settings* 2000;7(1):17-27. http://dx.doi.org/10.1023/A:1009541218764
2. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL™ * 4.0 as a Pediatric Population Health Measure: Feasibility, Reliability, and Validity. *Ambulatory Pediatrics* 2003;3(6): 329-341. http://dx.doi.org/10.1367/1539-4409(2003)003<0329:TPAAPP>2.0.CO;2
3. Guyatt GH, Juniper EF, Griffith LE, Feeny DH, Ferrie PJ. Children and adult perceptions of childhood asthma. *Pediatrics* 1997;99(2):165-168. http://dx.doi.org/10.1542/peds.99.2.165
4. Kozinetz CA, Warren RW, Berseth CL, Aday LA, Sachdeva R, Kirkland RT. Health status of children with special health care needs: measurement issues and instruments. *Clinical Pediatrics* 1999;38(9):525-33. http://dx.doi.org/10.1177/000992289903800905
5. Bullinger M, Schmidt S, Petersen C. Assessing quality of life of children with chronic health conditions and disabilities: a European approach. International journal of rehabilitation research Internationale Zeitschrift fur Rehabilitations for schung Revue internationale de recherches de readaptation. 2002;25(3):197-206. http://dx.doi.org/10.1097/00004356-200209000-00005
6. Matza LS, Swensen AR, Flood EM, Secnik K, Leidy NK. Assessment of Health-Related Quality of Life in Children: A Review of Conceptual, Methodological, and Regulatory Issues. *Value in Health* 2004;7(1):79-92. http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2004.71273.x
7. Eiser C, Morse R. A review of measures of quality of life for children with chronic illness. *Arch Dis Child* 2001;84(3):205-211. http://dx.doi.org/10.1136/adc.84.3.205
8. Solans M, Pane S, Estrada M-D, Serra-Sutton V, Berra S, Herdman M, et al. Health-related quality of life measurement in children and adolescents: A systematic review of generic and disease-specific instruments. *Value in Health* 2008;11(4): 742-764. http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00293.x
9. Davis E, Waters E, Mackinnon A, Reddihough D, Graham

HK, Mehmet-Radji O, et al. Paediatric quality of life instruments: a review of the impact of the conceptual framework on outcomes. *Dev Med Child Neurol* 2006;48(4):311-318. http://dx.doi.org/10.1017/S0012162206000673

10. De Civita M, Regier D, Alamgir AH, Anis AH, FitzGerald MJ, Marra CA. Evaluating health-related quality-of-life studies in paediatric populations: Some conceptual, methodological and developmental considerations and recent applications. *Pharmaco Economics* 2005;23(7):659-685. http://dx.doi.org/10.2165/00019053-200523070-00003
11. Keenaghan C, Kilroe J, The KIDSCREEN Group Europe. A Study on Quality of Life Tool KIDSCREEN for children and adolescents in Ireland. Results of the KIDSCREEN National Survey 2005. Published by The Stationery Office, Dublin: Office of the Minister for Children, Department of Health and Children; 2008.
12. Ravens-Sieberer U, Gosch A, Rajmil L, Erhart M, Bruil J, Duer W, ve ark. KIDSCREEN-52 quality-of-life measure for children and adolescents. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2005;5(3):353-364. http://dx.doi.org/10.1586/14737167.5.3.353
13. Ravens-Sieberer U, Gosch A, Rajmil L, Erhart M, Bruil J, Power M, et al. The KIDSCREEN-52 Quality of Life Measure for Children and Adolescents: Psychometric Results from a Cross-Cultural Survey in 13 European Countries. *Value in Health* 2008;11(4):645-658. http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00291.x
14. Baars RM, Atherton CI, Koopman HM, Bullinger M, Power M. The European DISABKIDS project: development of seven condition-specific modules to measure health related quality of life in children and adolescents. *Health and Quality of Life Outcomes* 2005;3:70. http://dx.doi.org/10.1186/1477-7525-3-70
15. Kourkoutas E, Georgiadi M, Plexousakis S. Quality of life of children with chronic illnesses: A Review of the Literature. *Procedia Soc Behav Sci*.2010;2(2):4763-4767. http://dx.doi.org/10.1016/j.sbspro.2010.03.765
16. Ravens-Sieberer U, Herdman M, Devine J, Otto C, Bullinger M, Rose M, et al. The European KIDSCREEN approach to measure quality of life and well-being in children: development, current application, and future advances. *Qual Life Res* 2014;23(3):791-803. http://dx.doi.org/10.1007/s11136-013-0428-3
17. Davis E, Nicolas C, Waters E, Cook K, Gibbs L, Gosch A, et al. Parent-proxy and child self-reported health-related quality of life: using qualitative methods to explain the discordance. *Qual Life Res* 2007;16(5):863-871. http://dx.doi.org/10.1007/s11136-007-9187-3
18. Eiser C, Morse R. Can parents rate their child's health-related quality of life? Results of a systematic review. *Qual Life Res* 2001;10(4):347-357. http://dx.doi.org/10.1023/A:1012253723272
19. Eiser C, Mohay H, Morse R. The measurement of quality of life in young children. *Child: Care, Health and Development* 2000;26(5):401-414. http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2214.2000.00154.x
20. Sattoe JN, van Staa A, Moll HA. The proxy problem anatomized: child-parent disagreement in health related quality of life reports of chronically ill adolescents. *Health and Quality of Life Outcomes* 2012;10:10. http://dx.doi.org/10.1186/1477-7525-10-10
21. Rajmil L, Lopez AR, Lopez-Aguila S, Alonso J. Parent-child agreement on health-related quality of life (HRQOL): a longitudinal study. *Health and Quality of Life Outcomes* 2013; 11:101. http://dx.doi.org/10.1186/1477-7525-11-101
22. Erhart M, Ottova V, Gaspar T, Jericek H, Schnohr C, Alikasifoglu M, et al. Measuring mental health and well-being of school-children in 15 European countries using the KIDSCREEN-10 Index. *Int J Public Health* 2009;54(2):160-166. http://dx.doi.org/10.1007/s00038-009-5407-7
23. Ravens-Sieberer U, Erhart M, Rajmil L, Herdman M, Auquier P, Bruil J, et al. Reliability, construct and criterion validity of the KIDSCREEN-10 score: a short measure for children and adolescents' well-being and health-related quality of life. *Qual Life Res* 2010;19(10):1487-1500. http://dx.doi.org/10.1007/s11136-010-9706-5
24. Ravens-Sieberer U, Auquier P, Erhart M, Gosch A, Rajmil L, Bruil J, et al. The KIDSCREEN-27 quality of life measure for children and adolescents: psychometric results from a cross-cultural survey in 13 European countries. *Qual Life Res* 2007;16(8):1347-1356. http://dx.doi.org/10.1007/s11136-007-9240-2
25. Europe TKG. The KIDSCREEN Questionnaires-Quality of life questionnaires for children and adolescents. Lengerich: Pabst Science Publishers; 2006.
26. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2 ed. Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum; 1988.
27. Dixon MA, Cunningham GB. Data aggregation in multilevel analysis: a review of conceptual and statistical issues. *Measurement in Physical Education and Exercise Science* 2006;10(2):85-107. http://dx.doi.org/10.1207/s15327841mpee1002_2
28. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet (London, England)* 1986;1(8476):307-310. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(86)90837-8
29. Dey M, Landolt MA, Mohler-Kuo M. Assessing parent-child agreement in health-related quality of life among three health status groups. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 2013;48(3):503-551. http://dx.doi.org/10.1007/s00127-012-0556-z
30. Robitail S, Simeoni MC, Ravens-Sieberer U, Bruil J, Auquier P. Children proxies' quality-of-life agreement depended on the country using the European KIDSCREEN-52 questionna-

ire. *J Clin Epidemiol* 2007;60(5):469-478. http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2006.09.007

31. Pardo-Guijarro MJ, Martinez-Andres M, Notario-Pacheco B, Solera-Martinez M, Sanchez-Lopez M, Martinez-Vizcaino V. Self-reports versus parental perceptions of health-related quality of life among deaf children and adolescents. *Journal of Deaf Studies and Deaf Education* 2015;20(3):275-282. http://dx.doi.org/10.1093/deafed/env018
32. Nezu S, Iwasaka H, Saeki K, Ishizuka R, Goma H, Okamoto N, et al. Reliability and validity of the Japanese version of the KIDSCREEN-52 health-related quality of life questionnaire for children/adolescents and parents/proxies. Environmental *Health and Preventive Medicine* 2015;20(1):44-52. http://dx.doi.org/10.1007/s12199-014-0427-1
33. Lance CE, Butts MM, Michels LC. The sources of four commonly reported cutoff criteria what did they really say? *Organizational Research Methods* 2006;9(2):202-220. http://dx.doi.org/10.1177/1094428105284919
34. Silva N, Crespo C, Carona C, Bullinger M, Canavarro MC. Why the (dis)agreement? Family context and child-parent perspectives on health-related quality of life and psychological problems in paediatric asthma. *Child: Care, Health and Development* 2015;41(1):112-121. http://dx.doi.org/10.1111/cch.12147

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2016; 6(1):25-27
doi:10.5222/buchd.2016.025

Klinik Araştırma

Dirençli vernal keratokonjonktivit olgularında topikal siklosporin A tedavisinin değerlendirilmesi

Evaluation of the topical cyclosporin-A therapy in patients with persistent vernal keratoconjunctivitis

Gönen BAŞER[1], Uğur ÜNSAL[2]

[1]Özel Deniz Hastanesi
[2]Batıgöz Göz Sağlığı Merkezi

ÖZ

Tedaviye dirençli Vernal Keratokonjunktivit, göz kapaklarını ve gözün ön segmentini tutan ve görmeyi tehdit edebilen yangısal bir hastalıktır. Topikal Siklosporin A tedavisi bu durumda kullanılabilecek önemli bir tedavi alternatiftir. Çalışmamızda, bu tedavinin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık. Yaşları 8 ila 17 arasında değişen yedi erkek hastamızın bulgularını, hastalık seyrini ve tedaviye yanıtlarını retrospektif olarak değerlendirdik. Hastaların sübjektif yakınmaları ve hastalık tablosu bir hafta sonra gerilemeye başladı. Bir ay sonunda kornea ve göz kapağındaki inflamasyon gerilemeye başladı. Üç ayın sonunda hastaların sübjektif yakınmaları tamamen kayboldu ve kapak altlarında Vernal Keratokonjuktivit hastalığı için tipik olan "kaldırım yaşı" görünümü folliküler hipertrofiye bıraktı. Hastaların izlemi hâlen devam etmektedir. Topikal Siklosporin A tedavisinin dirençli Vernal Keratokonjunktvit olgularında yan etki insidansı düşük ve güvenilir olduğunu, ancak hastalığı ne kadar süre ile kontrol altında tutabildiği ve nüks oluşumunu ne oranda azalttığının ileri araştırmalarda gösterilmesi gerektiğine inanıyoruz.

Anahtar kelimeler: Siklosporin A, vernal keratokonjonktivit, oküler inflamasyon

ABSTRACT

Persistent vernal keratoconjunctivitis is a chronic, inflammatory and sight-threatening disease of the eyelid and anterior segment of the eye. Topical cyclosprine-A treatment is an important alternative in these situations. In our study we aimed to evaluate effectiveness of this treatment. We evaluated retrospectively symptoms, signs, disease progression, and their response to treatment in our 7 male patients ages ranging between 8, and 17 years. The complaints and the symptoms of our patients started to regress one week later. At the end of one month inflammation of cornea, and eyelids started to regress. Three months later, subjective complaints disappeared completely and the cobblestone formation typical for vernal conjunctivitis disappeared and converted to follicular hypertrophy.The patients are still under follow-up in our clinic. Our belief is that topical cyclosporine-A is a well-tolerated and reliable option in patients with persistent vernal keratoconjunctivitis. Further investigations are necessary to determine its effect on relapses and how long it can keep this disorder under control.

Key words: Cyclosporin A, vernal keratokonjunctivitis, ocular inflammation

Alındığı tarih: 22.11.2015
Kabul tarihi: 01.03.2016

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Gönen Başer, 1429 Sok. No:1/3, Alsancak-35220-İzmir
e-mail: drgonenbaser@gmail.com

GİRİŞ

Vernal keratokonjonktivit (VKK), konjunktivanın kronik yangısal bir hastalığıdır. Genellikle erkek çocuklarında daha yaygındır ve yaşamın ilk iki dekadında daha sık görülür. Tanı klinik bulgular ve semptomatik olarak konur. Hastalığın yakınmaları yoğun kızarıklık, batma ve kaşıntı ve fotofobidir. En önemli, bulguları yoğun konjunktival hiperemi, üst tarsal konjonktivada "kaldırım taşı" görünümü, Trantas noktaları, yüzeyel keratopati ve mukus deşarjıdır [1-3].

VKK'li hastaların papillarında mast hücreleri, eozinfil, nötrofil ve T lenfositleri gibi yangısal hücreler saptanmıştır. Bu nedenle, mast hücrelerince oluşturulan ve immunoglobulin E'nin (IgE) aracılık ettiği allerjik yanıta ek olarak eozinofil ve T lenfositler

tarafından oluşturulan gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonunun da patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir [4,5]. Bununla birlikte, hastalığın patogenezi tam olarak anlaşılabilmiş değildir.

Daha eski yayınlarda topikal anti inflamatuvar ve antialerjik göz damlaları VKK'in tedavisinde yaygın olarak kullanılmıştır [3]. Topikal mast hücre stabilitazörleri ve antihistaminik göz damlalarının hastalığın semptomlarının gerilemesinde ve hasta yakınmalarının azalmasında etkili olduğu bildirilmiştir. Topikal steroidler oldukça etkilidir, ancak steroide duyarlı hastalarda göz içi basıncını (GİB) arttırabilir, katarakta neden olabilir ve yerel immunsupresyon nedeniyle enfeksyon riskini arttırabilir [6].

Siklosporin A'nın, %0,05'lik dozda Th2 lenfosit proliferasyonunu ve İnterlökin 2 (IL2) üretimini bloke ederek, oküler inflamasyonu baskılamada etkili olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda mast hücrelerinden ve bazofil hücrelerden histamin deşarjını inhibe eder ve İnterlökin 5 (IL-5) üretimini azaltarak konjonktivada eozinofil hücre göçünü durdurduğu da düşünülmektedir [6].

Biz bu çalışmamızda, dirençli VKC olgularında uyguladığımız topikal Siklosporin A tedavisinin sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Nisan 2015 ile Ağustos 2015 döneminde Batıgöz Göz Sağlığı Merkezi ile Özel Deniz Hastanesi Göz Hastalıkları Polikliniğinde takip edilen 7 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar daha önce farklı tedavi kurumlarında tedavi edilmişler ancak yakınmaları geçmemişti. Hastaların görme keskinlikleri, ön ve arka segment muayeneleri detaylı olarak yapıldı. Göz içi basınçları (GİB) değerlendirildi. Hastalar ilk muayeneden 1 hafta sonra ilk kontrole çağırıldı. Bundan iki hafta sonra ikinci kontrolleri yapıldı daha sonra bir aylık aralarla takiplerine devam edildi.

Daha önce topikal veya sistemik Siklosporin A tedavisi almış, otoimmun hastalığı bulunan, göz cerrahisi geçirmiş hastalar değerlendirme kapsamına alınmadı.

Hastalara standart olarak %0,05'lik Siklosporin A damla 2x1 ve prezervan içermeyen yapay gözyaşı damlaları verildi. Tedaviye her olguda 6 ay devam edildi. Daha önce antialerjik ve steroid içeren göz damlaları kullanılmış olduğundan hastaların steroide bağlı oluşabilecek herhangi bir yan etkiye maruz kalmaması için daha önce kullandığı damlalar kesildi. Göziçi inflamatuvar, sistemik bağ dokusu hastalığı bulunan veya daha önce herhangi bir nedenle Siklosporin A kullanmış hastalar çalışma kapsamına alınmadı.

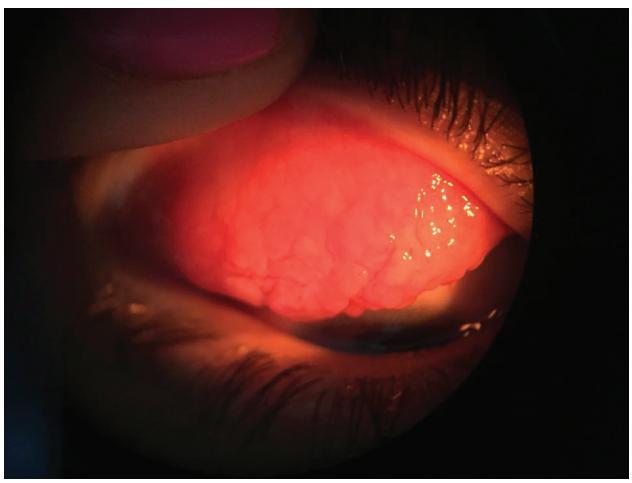
BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan hastaların yaş ortalaması 12.7±3.4 (10-17) olup, tümü erkekti. Hastaların bir hafta sonra yapılan kontrollerinde sübjektif yakınmalarında azalma mevcuttu. Kapak konjonktivasında kaldırım taşı görünümü hâlen mevcut olmakla birlikte bulber konjonktivada hiperemi azalmış idi.

Hastaların bir ay sonra yapılan kontrollerinde sübjektif yakınmalar neredeyse kaybolmuş olup, kapak konjonktivasında da papiller hipertrofi hâlen mevcut olmakla birlikte, kaldırım taşı görünümü kaybolmaya başlamıştı. Korneada punktat epitel defektleri kaybolmuştu.

Üçüncü ayın sonunda hastaların sübjektif yakınmaları tamamen kaybolmuştu. Kapak konjunktivasında "kaldırım taşı" görünümü neredeyse kaybolmuştu. Halen folliküler hipertrofi mevcut idi, ancak vernal konjonktivitte tipik olarak rastlanılan "kaldırım taşı" görünümü kaybolmuştu.

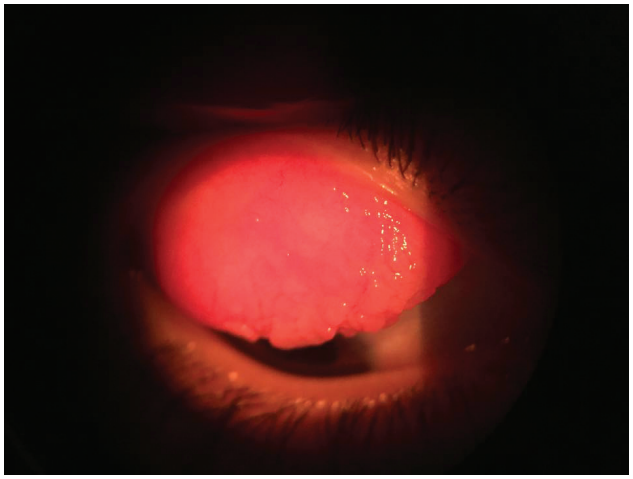
Yedi hastanın altı aylık tedavisi tamamlandığında tedaviler kesildi iki hastanın tedavisi hâlen devam etmektedir.



Resim 1. Vernal Konjunktivitli olgunun göz kapağı altında kaldırım taşı görünümü.

TARTIŞMA

VKK tedavisi hastalığın seyrine göre farklılıklar göstermektedir. Hafif olgularda mast hücre stabilita-



Resim 2. Aynı olgunun tedavinin birinci ayında göz kapak altı görünümü.

zörleri yeterli olmakta iken, limbal veya papiller inflamasyonu olan orta dereceli olgularda tedaviye hafif steroid damlaları eklenmektedir [7]. "Kaldırım taşı" görünümü, limbal yetmezli ve korneal tutulumun geliştiği ağır olgularda ise potent etkili topikal steroid tedavi, lubrikan gözyaşı damlaları ve Siklosporin A kullanımı endikedir [8]. Ancak tedavisi süresinin uzun olması steroide bağlı yan etkileri ortaya çıkma olasılığını arttırmakta ve uzun süreli kullanımını kısıtlamaktadır. Görmeyi tehdit eden refrakter VKK olgularının sistemik veya topikal immunosupresif tedaviden yarar gördüğü literatürde bildirilmiştir [9].

Biz hastalarımızın sübjektif yakınmalarında bir ay içerisinde önemli oranda rahatlama meydana geldiğini gözlemledik. Üç ayın sonunda ise limbus çevresindeki inflamasyonun ve kapak altındaki yoğun hipertrofinin çok azaldığını gördük. Ben Ezra ve ark. [10] yaptıkları bir çalışmada, tedavi sürecinde hastaların %86'sının tedaviye çok hızlı yanıt verdiğini, bu dönemde kortikosteroid tedavisine ara verebildiklerini ve hastaların bu tedaviyi iyi tolere edebildiğini bildirmiştir. Gupta ve ark. [11] plasebo kontrollü olarak yaptıkları çalışmada, 3 ay sonunda Siklosporin A alan hasta grubunda 7 gün sonra tedaviye yanıt alındığını bildirmiştir. Yine çift kör, plasebo kontrollü 24 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, iki hafta sonunda topikal olarak uygulanan %2'lik siklosporin A tedavisine yanıt alındığı bildirilmiştir [12].

Çalışmamızın zayıf yönleri, retrospektif oluşu ve olgu sayısının düşüklüğüdür. Bununla beraber, tüm hastalarımızda tedaviye olumlu yanıt almış olmamız, bu tedavinin uygulanabilir olduğunu bize düşündürmektedir.

Ağır VKK olgularında topikal antihistaminik ve steroid tedavisi çoğu zaman yetersiz kalmaktadır [13]. Bu hastalar, hastalığın hafif nüks dönemlerinde steroid tedavisinden yarar görse de, bu tedavinin bilinen yan etkilerinden dolayı uzun süre kullanımı tercih edilmemektedir. Kendi hastalarımız ve literatürde belirtildiği gibi VKK hastaları topikal ve hatta sistemik Siklosporin A tedavisinden yarar görmektedir. Burada önemli olan, sorunun tedavi kesildikten sonra hastalığın ne sıklıkta, şiddette ve sürede nüks ettiğidir. Sonuç olarak, tedaviye dirençli VKK olgularında topikal Siklosporin A tedavisinin şu an için yararlı ve yeterli olduğunu düşünüyoruz. Daha uzun süreli ve prospektif olarak bu tedavinin özellikle nüksler açısından değerlendirilmesi gerektiği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Spadavecchia L, Fanelli P, Tesse R, Brunetti L, Cardinale F, Bellizzi M, et al. Efficacy of 1.25% and 1% topical cyclosporine in the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:527-532. http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2006.00427.x
2. Bonini S, Coassin M, Aronni S, Lambiase A. Vernal keratoconjunctivitis. *Eye (London)* 2004;18:345-351. http://dx.doi.org/10.1038/sj.eye.6700675
3. Mantelli F, Santos MS, Petitti T, Sgrulletta R, Cortes M, Lambiase A, Bonini S. Systematic review and metaanalysis of randomised clinical trials on topical treatments for vernal keratoconjunctivitis. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1656-1661. http://dx.doi.org/10.1136/bjo.2007.122044
4. Leonardi A. Vernal keratoconjunctivitis: pathogenesis and treatment. *Prog Retin Eye Res* 2002;21:319-339. http://dx.doi.org/10.1016/S1350-9462(02)00006-X
5. Miyoshi T, Fukagawa K, Shimmura S, Fujishima H, Takano Y, Takamura E, et al. Interleukin-8 concentrations in conjunctival epithelium brush cytology samples correlate with neutrophil, eosinophil infiltration, and corneal damage. *Cornea* 2001;20:743-747. http://dx.doi.org/10.1097/00003226-200110000-00014
6. Keklikci U, Dursun B, Cingu AK. Topical cyclosporine a 0.05% eyedrops in the treatment of vernal keratoconjunctivitis - randomized placebo-controlled trial. *Adv Clin Exp Med* 2014;23:455-61. http://dx.doi.org/10.17219/acem/37145
7. Leonardi A. Emerging drugs for ocular allergy. *Expert Opin Emerg Drugs* 2005;10:505-20. http://dx.doi.org/10.1517/14728214.10.3.505
8. Kiliç A, Gürler B. Topical 2% cyclosporine A in preservative-free artificial tears for the treatment of vernal keratoconjunctivitis. *Can J Ophthalmol* 2006;41:693-8. http://dx.doi.org/10.3129/i06-061
9. Gokhale NS, Samant R, Sharma V. Oral cyclosporine therapy for refractory severe vernal keratoconjunctivitis. *Indian J Ophthalmol* 2012;60:220-3. http://dx.doi.org/10.4103/0301-4738.95878
10. BenEzra D, Pe'er J, Brodsky M, Cohen E. Cyclosporine eyedrops for the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1986;101:278-282. http://dx.doi.org/10.1016/0002-9394(86)90819-6
11. Gupta V, Sahu PK. Topical cyclosporin A in the management of vernal conjunctivitis. *Eye (London)* 2001;15:39-41. http://dx.doi.org/10.1038/eye.2001.10
12. Pucci N, Novembre E, Cianferoni A, et al. Efficacy and safety of cyclosporine eyedrops in vernal keratoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:298-303. http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61958-8
13. Karataş MÇ, Özkale Y, Yaycıoğlu RA, Sızmaz S, Pelit A, Metindoğan S, et al. Efficacy of Topical 0.05% Cyclosporine Treatment in Children with Severe Vernal Keratoconjunctivitis. *Turk J Pediatr* 2014;56:410-7.

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2016; 6(1):28-36
doi:10.5222/buchd.2016.028

Klinik Araştırma

Sütçocuklarında atopik dermatit ağırlığı ile serum TSLP ve TARC düzeyleri arasındaki ilişki

The relationship between serum TSLP and TARC levels with the severity of atopic dermatitis in infants

Fatih BİRTEKOCAK[1], Pınar UYSAL[2], Aslıhan BÜYÜKÖZTÜRK KARUL[1]

[1]Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Aydın
[2]Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji ve Klinik İmmunoloji Bilim Dalı, Aydın

ÖZ

Amaç: Atopik dermatit tanılı sütçocuklarında serum TSLP ve TARC düzeylerinin ölçülmesi, hastalığın ağırlığı ile ilişkisinin araştırılması ve elde edilen sonuçların sağlıklı çocukların değerleri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.
Yöntemler: Atopik dermatitin ağırlığı SCORing atopik dermatitis score (SCORAD) ile belirlendi. Atopik dermatitli çocuklarda atopik durumun değerlendirilmesi için deri prik testi uygulandı. Tüm katılımcılarda serum TSLP ve TARC düzeyi ölçüldü.
Bulgular: Atopik dermatitli çocukların serum TSLP ve TARC düzeyleri sağlıklı kontrollerin değerlerinden anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla, p=0,001, p=0,004). Atopik dermatitin ağırlığı ile serum TARC düzeyleri arasında ilişki var iken (p=0,014), TSLP ile hastalığın ağırlığı arasında ilişki saptanmadı (p=0,80). Atopik dermatitli çocuklarda TSLP ve TARC arasında korrelasyon saptanmaz iken (p=0,576), TARC ile hastanın yaşı arasında negatif yönde orta düzeyde korrelasyon saptandı (r= -0,426, p=0,038). Receiver operating characteristic (ROC) analizinde serum TSLP düzeyinin atopik dermatit varlığını öngörmesi için hesaplanan Eğri Altında Kalan Alan (Area Under Curve, AUC) 0,780 [%95 Güven Aralığı (0,640 - 0,885) p<0,001] bulundu. Serum TSLP 30,41 pg/mL düzeyinin atopik dermatit varlığını öngörmede duyarlılığı %72 ve özgüllüğü %84 olarak saptandı. Serum TARC düzeyinin atopik dermatit varlığını öngörmesi için hesaplanan AUC 0,738 [%95 Güven Aralığı (0,595-0,852) p=0,0007] bulundu. Serum TARC 242,68 pg/mL düzeyinin atopik dermatit varlığını öngörmede duyarlılığı %72 ve özgüllüğü %68 bulundu.
Sonuç: Serum TSLP ve TARC düzeyleri sütçocuklarında atopik dermatit varlığı ile yakından ilişkilidir. Serum TARC düzeyi atopik dermatit ağırlığı ile ilişkilidir.

Anahtar kelimeler: Atopik dermatit, TSLP, TARC

ABSTRACT

Objective: The aim of the study is to measure serum levels of TSLP and TARC, to evaluate their relationships with disease severity and to compare the results with the levels of healthy children.
Methods: The severity of atopic dermatitis was determined by scoring atopic dermatitis score (SCORAD). Skin prick test was performed to evaluate atopic status. Serum TSLP and TARC levels were measured in all participants.
Results: Serum levels of TSLP and TARC were significantly higher in children with atopic dermatitis than those of healthy controls (p=0.001, p=0.004, respectively). While, there was an association between disease severity and serum TARC levels (p=0.014), no association was found between TSLP, and severity of disease (p=0.80). There was no correlation between TSLP and TARC (p=0.576), however, TARC was negatively correlated with age of the children with atopic dermatitis (r= -0.426, p=0.038). In receiver operating characteristic (ROC) analysis, area under Curve (AUC) which was calculated serum TSLP level in the prediction of the presence of atopic dermatitis was 0.780 [95% confidence interval (0.640-0.885), p<0.001]. The sensitivity of serum TSLP level of 30,41 pg/mL was 72% and the specificity 84% in the prediction of the presence of atopic dermatitis. The AUC was 0,738 [95% Confident Interval (0,595-0,852), p=0.0007] for serum TARC level to estimate atopic dermatitis. The sensitivity and specificity of serum TARC level of 242.68 pg/mL were 72%, and 68% in the prediction of atopic dermatitis.
Conclusion: Serum levels of TSLP and TARC are closely related with the presence of atopic dermatitis in infants. Serum TARC level is associated with the severity of atopic dermatitis.

Key words: Atopic dermatitis, TSLP, TARC

Alındığı tarih: 22.01.2016
Kabul tarihi: 02.03.2016

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Pınar Uysal, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji ve Klinik İmmunoloji Bilim Dalı
e-mail: druysal.pinar@gmail.com

GİRİŞ

Atopik dermatit, atopi zemininde alevlenmeler ile seyreden kronik enflamatuvar bir deri hastalığıdır [1]. Atopik dermatit sıklığı gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yıllar içinde artış göstermektedir [2]. Atopik dermatitin sıklığı gelişmiş ülkelerde yaşayan çocuklarda %15-20 iken, erişkinlerde %1-3 arasında değişmektedir [3,4]. Atopik dermatitin yaşam boyu sıklığı ise %17,3'tür [1].

Atopik dermatitin etiyopatogenezi oldukça karmaşıktır ve günümüzde hâlen tamamıyla aydınlatılmış değildir. Hastalığın patogenezinde etkili olan faktörler genetik yatkınlık, çevresel faktörler, epidermal bariyer fonksiyon bozukluğu ve immün disregülasyondur [5].

Atopik dermatitin etiyopatogenezinde rol oynayan çeşitli sitokin ve kemokinler tanımlanmıştır. Atopik dermatit lezyonlarının akut döneminde yardımcı T hücre 2 (Th2) tipi hücreler, kronik döneminde ise Th1 ve Th17 tipi hücreler ağırlıklı olarak rol oynamaktadır [6]. Yardımcı T hücre 2 kemokin grubuna ait olan timik stromal lenfopoietin (TSLP) ve timus aktivasyonu ile düzenlenen kemokin (TARC) atopik dermatit patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülen ve son yıllarda en çok araştırılan moleküllerdir.

TSLP timustan salgılanır ve zaman zaman monosit türevli dendritik hücreler ve endotel hücreleri tarafından üretilir [7,8]. TARC derideki keratinositlerden salgılanır ve T hücre kemotaksisini indükler [9]. In vitro çalışmalar, Th2 fenotipindeki lenfositlerin enflamatuvar lezyonlara göçünün TARC tarafından kontrol ettiğini göstermiştir [10]. Ayrıca, TARC integrin bağımlı adhezyonda rol oynar ve trombositleri aktive eder. TARC'ın trombositlere olan etkisi kollajen veya fibrinojen adhezyonuna, agregasyona ve hücreye kalsiyum girişine neden olmaktadır [11,12].

TSLP ise kanser, romatoid artrit, parazit enfestasyonlarının oluşması ve ilerlemesinde rol oynayan bir moleküldür [13-15]. Akciğer, bağırsak ve deri bariyer yüzeylerindeki epitel hücreleri tarafından salgılanır ve Th2 tip enflamatuvar yanıt ile ilişkilidir. TSLP astım, allerjik rinit, eozinofilik özofajit ve atopik dermatit gibi allerjik enflamatuvar hastalıklarda artmaktadır [16]. Atopik dermatit lezyonlarında keratinositlerinden yüksek miktarda TSLP salgılanır. TSLP lezyonal deride yüksek miktarda bulunan diğer interlökinler (IL) (IL-1β, IL-4 ve IL-13) ile etkileşerek allerjik enflamasyonun ağırlaşmasına neden olur [17-19].

Çocuklarda atopik dermatit tanısı klinik bulgular ile konulmaktadır. Tanıda ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde nesnel bir laboratuvar belirteci bulunmamaktadır [20]. Bu durum, özellikle küçük çocuklarda tanı ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde zorluklara neden olmaktadır. Hâlen, hastalığın ağırlığını immünopatolojik açıdan değerlendirebilecek nesnel bir belirteç bulma yolunda çalışmalar devam etmektedir.

Literatürde, atopik dermatitli sütçocuklarında TSLP ile TARC'ın hastalığın ağırlığı ve birbirleri ile ilişkisini araştıran çalışma sayısı oldukça azdır. Çalışmamızda sütçocuklarında TSLP ve TARC'ın atopik dermatit patogenezindeki rolünün araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızda, atopik dermatitli sütçocuklarında serum TSLP ve TARC düzeyleri ölçülmüş, sağlıklı çocukların değerleri ile karşılaştırılmış, hastalığın ağırlığı ve her iki molekülün birbirleri ile ilişkisine bakılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma grupları

Çalışmamız prospektif dizaynda ve kesitsel olarak yürütülmüştür. Çalışmaya Haziran 2015-Aralık 2015 tarihleri arasında hastanemiz Çocuk Allerji ve Klinik İmmunoloji Bilim Dalı Polikliniğimize başvuran ve atopik dermatit tanısı alan yaşları 3-24 ay arasında değişen 25 sütçocuğu ile yaş ve cinsiyetleri uyumlu 25 sağlıklı çocuk alınmıştır.

Atopik dermatit tanısı Hanifin-Rajka tanısal kri-

terlerine göre konuldu [21]. Tüm hastaların başvurusu esnasında fizik muayeneleri aynı doktor tarafından (PU) yapıldı ve hastaların öz ve soygeçmişleri sorgulanarak detaylı hasta bilgi formu dolduruldu.

Hasta dışlama kriterleri

Atopik dermatit tanı kriterlerini taşımayan egzemalı çocuklar ve kronik hastalığı (malignite, diyabet, büyüme gelişme geriliği yapan hastalıklar, primer immün yetmezlik vb.) olanlar çalışmaya alınmadı. Çalışmanın başlamasından önceki son 14 gün içinde topikal veya sistemik kortikosteroid alanlar ve cilt lezyonları için nemlendirici dışında tedavi kullananlar çalışmaya alınmadı.

Atopik dermatitin ağırlığının değerlendirilmesi

Atopik dermatitin ağırlığı SCORing atopik dermatit (SCORAD) skoru ile değerlendirildi. Skoru <15 olanlar hafif, ≥15 ve <40 olanlar orta, ≥40 olanlar ağır atopik dermatit olarak sınıflandırıldı [22].

Atopinin değerlendirilmesi

Atopik dermatitli çocuklarda atopinin varlığı deri prik testi (DPT) ile değerlendirildi. Deri prik testi Avrupa Allerji ve Klinik İmmunoloji (European Allergy and Clinic Immunology, EAACI) rehberi önerileri ile standardize edildi [23,24]. Test inek sütü, alfa-laktalbumin, beta-laktoglobulin, kazein, ovalbumin, ovomukoid, ev tozu akarları (*D. farinea* and *D. pteronyssinus*) ve küf mantarı karışımından (LoFarma Lab, İtalya) oluşan standardize edilmiş ticari set ile yapıldı. En az bir pozitif reaksiyonun varlığı veya test sırasında mevcut atopik dermatit lezyonlarında alevlenme olması durumunda DPT pozitif kabul edildi.

Serum örneklerinin alınması ve saklanması

Atopik dermatit tanısı konulan hastaların kan örnekleri tedavileri başlanmadan önce yapılmakta olan rutin kan alma işlemi sırasında yapıldı. Allerji tanısı için gerekli rutin tetkikler yapıldıktan sonra hastaların serumları hastaların onay vermesi koşulu ile saklandı. Kontrol grubunun kan örneklemesi rutin tetkiklerin alımı esnasında yapıldı. Kan örnekleri düz biyokimya tüpüne alındı, yaklaşık 20 dk.'nın altına inmemek ve 2 saatin üzerine çıkmamak kaydıyla oda ısısında bekletildi, sonrasında 3000 rpm 10 dk. santrifüj edildi ve elde edilen serum örnekleri analizin yapılacağı zamana kadar -80°C'de saklandı.

Belirteçlerin ölçülmesi

Saklanan serum örneklerinde TSLP düzeyi ticari Elabscience insan Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) kiti (E-EL-H1598) ve TARC düzeyi ticari Elabscience insan Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) kiti (E-EL-H0026) kullanılarak optikal dansiteleri spektrofotometrik olarak değerlendirildi.

Etik onay

Çalışmanın protokolü 2015/685 numara ile hastanemiz yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Çalışmaya katılan çocukların yakınlarına çalışma hakkında sözlü ve yazılı detaylı bilgilendirme yapılmış ve gönüllü bilgilendirilmiş onay formu imzalatılmıştır.

İstatistiksel analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri Windows için SPSS, 18. versiyon (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ile yapılmıştır. Sürekli değişkenlenlerin normal dağılım analizi Kolmogorov-Smirnov testi, homojenliği de varyansların homojenliği testi ile yapılmıştır. Tanısal istatistik verileri ortalama±standart sapma (SD) ve ortanca (25-75 persantil) ile tanımlanmıştır. Verilerin sıklığı frekans analizi ile tesbit edilmiş ve (%) ile gösterilmiştir. Ki-kare testi bağımsız katogorik verilerin ikili veya çoklu karşılaştırmalarında kullanılmıştır. Ki-kare testinin koşullarının karşılanmaması durumunda Fisher kesin testi kullanılmıştır. Dağılımın normal olmadığı bağımsız numerik değişkenlerin iki grup arasındaki karşılaştırması için

Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Korrelasyon analizi için Spearman korrelasyon analizi kullanılmıştır. Receiving Operator characteristics (ROC) analizi ile atopik dermatit gelişimini etkileyen parametreler analiz edilmiş ve TSLP ve TARC seviyelerinin eşik değeri olabilirlik oranı (LR, likelihood ratio) ile belirlenmiştir. p değerinin p<0,05 olması durumu istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmamızın sonunda elde ettiğimiz TARC değerleri ile posthoc güç analizi yapıldığında her grupta 25 birimin olması ve alfa değerinin 0.05 kabul edilmesi durumunda çalışmamızın gücü 0,88 bulunmuştur.

BULGULAR

Çalışma gruplarının özellikleri

Çalışmamıza yaşları 3 ile 24 ay arasında değişen 25 atopik dermatitli ve yaş ve cinsiyetleri benzer 25 sağlıklı sütçocuğu katıldı. Atopik dermatitli çocukların yaşlarının ortanca değeri 12 ay (7-18,5) ve sağlıklı çocukların yaşlarının ortanca değeri 11 ay (4-18,5) bulundu. Atopik dermatitli çocukların yaşları ile sağlıklı kontrollerin yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,298).

Çalışmaya katılanların 24'ü kız (%48) ve 26'sı (%52) erkekti. Atopik dermatitli çocukların 13'ü (%52) erkek iken, sağlıklı çocukların 13'ü (%52) erkekti. Atopik dermatitli çocuklar ile sağlıklı kontroller arasında cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Semptomların başlama yaşı 4 ay (2-5), semptomları süresi ise 11.5 ay (4-20.2) idi. Atopik dermatitli çocuklarda SCORAD skoru 43 (25,5-57) bulundu. Atopik dermatitli çocukların 6'sı (%24) hafif, 5'i (%20) orta ve 14'ü (%56) ağır atopik dermatit tanısı aldı.

Atopik dermatitli çocukların 11'ine (%44) deri prik testi uygulandı ve 4 (%36,3) çocuk atopik olarak değerlendirildi. Bunların 2'sinde (%50) yumurta allerjenlerine, 1'inde (%25) ev tozu akarı ve 1'inde (%25) çok sayıda besine karşı atopi saptandı.

Çalışmaya katılanların 3'ünde (%6) akut bronşiolit, 5'inde (%10) hışıltılı çocuk/infantil astım, 3'ünde (%6) besin allerjisi vardı. Eşlik eden allerjik hastalıkları olmayanlar 39 (%78) kişiydi. Atopik dermatitli çocuklar ile sağlıklı kontroller arasında allerjik hastalıkların varlığı [39 (%78) vs 11 (%22)] açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,172). Benzer şekilde, her iki grup arasında kardeş sayısı (p=1,000), doğum biçimi (p=1,000), doğum kilosu (p=0,349), anne sütü alma süresi (p=0,336), yaşamın ilk 6 ayında antibiyotik kullanımı (p=0,244) ve ailede atopik hastalık öyküsü (p=0,239) açısından fark saptanmadı.

Serum belirteçleri

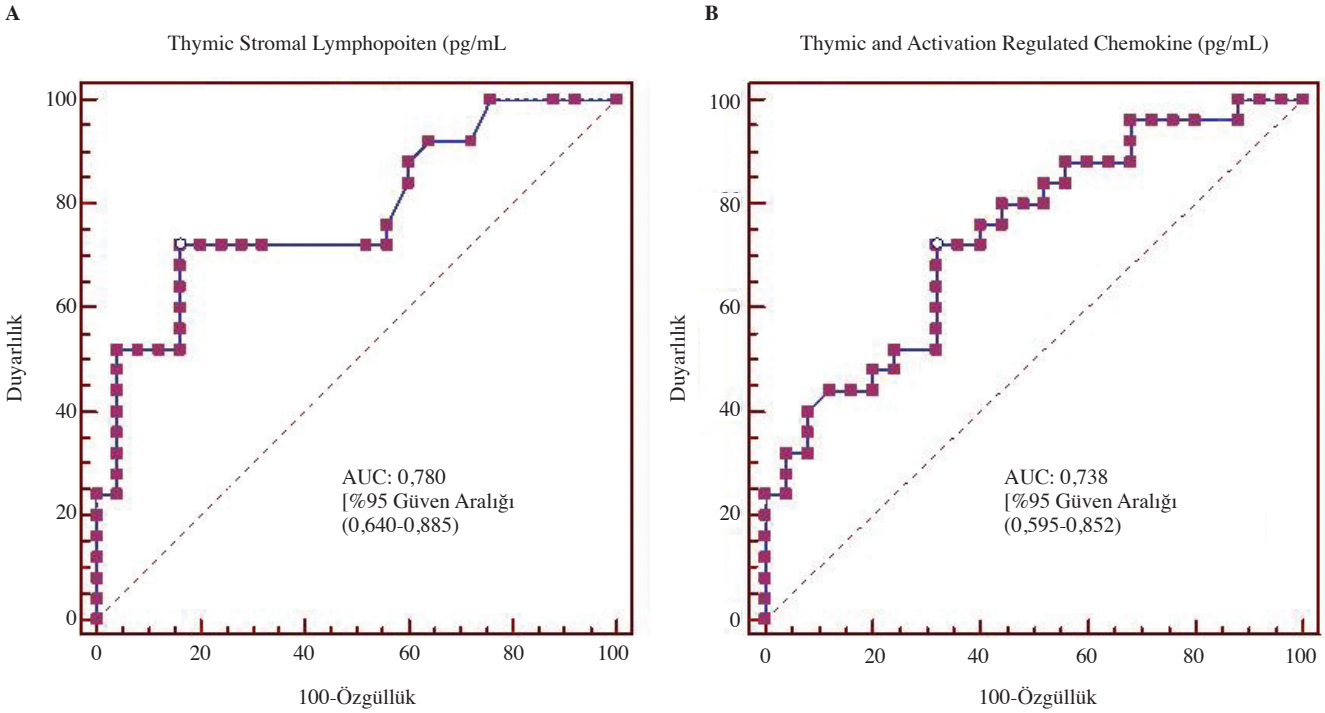
Atopik dermatitli çocuklarda TSLP değeri 86,36 (21,77-287,615) pg/mL ve sağlıklı çocuklarda 23,96 (14,89-29,29) pg/mL saptandı. Atopik dermatitli çocukların TSLP düzeyi sağlıklı kontrollerin TSLP düzeyinden anlamlı olarak yüksekti (p=0,001).

Atopik dermatitli çocuklarda TARC değeri 297,28 (224,36-532,755) pg/mL ve sağlıklı çocuklarda 197,9 (131,1-290,12) pg/mL bulundu. Atopik dermatitli çocukların TARC düzeyi sağlıklı kontrollerin TARC düzeyinden istatistiksel olarak yüksekti (p=0,004).

Atopik dermatitin ağırlığı ile serum TARC düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki var iken (p=0.014), TSLP ile hastalığın ağırlığı arasında ilişki saptanmadı (p=0,80).

Tüm katılımcılar değerlendirmeye alındığında TSLP ve TARC düzeyleri arasında cinsiyet (sırasıyla, p=0,515, p=0,877), anne sütü alma (sırasıyla, p=0,65, p=0,426), doğum şekli (sırasıyla, p=0,84, p=0,524) ve ailede atopi öyküsü (sırasıyla, p=0,62, p=0,461) açısından fark saptanmadı.

Tüm katılımcılar değerlendirildiğinde TSLP, TARC ve hastanın yaşı arasında korrelasyon saptanmadı (p>0,05). Atopik dermatitli çocuklarda TSLP ve TARC arasında korrelasyon saptanmaz iken (p=0,576), TARC ile hastanın yaşı arasında negatif yönde orta düzeyde korrelasyon saptandı (r= -0,426, p=0,038).



Şekil 1. Atopik dermatit varlığının değerlendirilmesinde Receiver operating characteristic (ROC) eğrisi ve eğri altında kalan alan A. Serum timik stromal lenfopoietin (TSLP) düzeyi B. Serum timus aktivasyonu ile düzenlenen kemokin (TARC) düzeyi.

Atopik dermatitli çocuklarda Receiver operating characteristic (ROC) analizinde serum TSLP düzeyinin atopik dermatit varlığını öngörmesi için hesaplanan Eğri Altında Kalan Alan (Area Under Curve, AUC) 0,780 (%95 Güven Aralığı (0,640-0,885) p<0,001) bulundu. Bakınız Şekil 1A. Serum TSLP 30,41 pg/mL düzeyinin atopik dermatit varlığını öngörmede duyarlılığı %72 ve özgüllüğü %84 saptandı. Serum TARC düzeyinin atopik dermatit varlığını öngörmesi için hesaplanan AUC 0,738 (%95 Güven Aralığı (0,595-0,852) p<0,0007) bulundu (Bakınız Şekil 1B). Serum TARC 242.68 pg/mL düzeyinin atopik dermatit varlığını öngörmede duyarlılığı %72 ve özgüllüğü %68 saptandı.

TARTIŞMA

Çalışmamız ülkemizde atopik dermatiti olan sütçocuklarında serum TSLP ve TARC arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışma olma özelliğindedir. Çalışmamızın ana bulguları serum TSLP ve TARC düzeylerinin atopik dermatitli sütçocuklarında sağlıklı çocuklara göre belirgin yüksek saptanması ve atopik dermatitin öngörülmesinde güvenilir bir belirteç olarak kullanılabilmesidir. Ayrıca, serum TARC düzeyi atopik dermatitin ağırlığı ile ilişkili bulunmuş ancak TARC ve TSLP arasında bir ilişki gösterilememiştir.

Atopik dermatitin patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte birçok hücresel enflamasyon mekanizmasının görev aldığı bilinmektedir. Epitel ve stromal hücrelerden salgılanan TSLP, atopik dermatitin deri lezyonlarındaki keratinositlerde yoğun olarak eksprese edilir [25]. TSLP atopik dermatitli hastalarda derideki immatür miyeloid dendritik hücreleri aktifler, allerjik yangı ile ilişkili sitokinlerin (örn. IL-4, IL-5, IL-13, TNF-α) salınımını sağlar ve Th2 yanıtın oluşmasına katkıda bulunur [26]. Ayrıca, pro-allerjik sitokin olan TSLP molekülünün atopik dermatit lezyonlarında sensör nöronları uyardığı ve kaşıntıya neden olabileceği bildirilmektedir [27]. Çalışmamızda, atopik dermatitli sütçocuklarında TSLP düzeyi sağlıklı

çocuklara oranla oldukça yüksek bulunmuştur, ancak hastalığın ağırlığı ve atopi ile ilişkisi gösterilememiştir. Sonuçlarımız ile uyumlu olarak, Lee ve ark. [28] da atopik dermatitli çocuklarda serum TSLP düzeyini sağlıklı çocuklara göre yüksek bulmuş ancak, hastalığın ağırlığı ve atopi ile ilişkisini saptayamamıştır. Soumelis ve ark. [29] da yaptıkları deneysel çalışmada, atopik dermatit lezyonlarındaki TSLP expresyonunun yoğunluğu ile hastalığın ağırlığı arasında herhangi bir korrelasyon saptayamamıştır. Tüm bu çalışmalar değerlendirildiğinde, daha önce yazarların öne sürdüğü gibi biz de TSLP'nin atopik dermatit oluşmasında ve gelişmesinde rolünün olduğunu fakat hastalığın ağırlığı üzerine etkisinin olmadığını düşünmekteyiz. Sütçocukluğu döneminde bulduğumuz sonuçlar literatürdeki erişkin ve okul dönemi çocuklarının sonuçları ile uyumluydu. Böylece, TSLP'nin atopik dermatit patogenezindeki rolünün hastanın yaşından ve hastalığın süresinden bağımsız olduğunu düşünmekteyiz.

Atopik dermatitte, TARC molekülünün Th2 tip enflamasyon ile ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir [30-35]. İmmünoreaktif TARC insan ve NC/Nga tipi farelerin atopik dermatit lezyonlarındaki keratinositlerinde eksprese edilmektedir [36]. Ayrıca, atopik dermatitin aktif cilt lezyonlarında bakılan dokusal TARC düzeyi, serum TARC düzeyi ve hastalığın ağırlığı ile orantılı bulunmuştur [37]. Çalışmamızla uyumlu olarak, Kakinuma ve ark. [38] atopik dermatitli hastalarda serum TARC düzeyini sağlıklı kontrollere ve psoriazisi olan hastalara göre belirgin yüksek bulmuştur [36]. Tamaki ve ark. [38] da serum TARC düzeyini atopik dermatitli hastalarda yüksek bulmuştur. Çalışmamızda ise literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak, atopik dermatitli çocuklarda serum TARC düzeyindeki artış sütçocukluğu döneminde gösterilmiş oldu. Böylece, serum TARC seviyesindeki artışın yaşamın erken dönemlerinde bile görülebildiği gözlendi. Ek olarak, sağlıklı çocuklardan farklı olarak 3-12 ay arası atopik dermatitli çocuklarda serum TSLP ve TARC düzeyleri 13-24 ay arası olan çocuklara göre daha yüksek bulsak da fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca, atopik dermatitli çocuklarda serum TARC düzeyi ile hastanın yaşı arasında ters yönlü bir korrelasyon saptandı. Bulgularımızı destekler biçimde Fujisawa ve ark. [39] da 0-1 yaş arası atopik dermatitli çocuklarda serum TARC düzeyini diğer yaş gruplarına göre daha yüksek bulmuştur. Song ve ark. [40] da atopik dermatitli çocuklarda yaş ile serum TARC düzeyinin düştüğünü göstermiştir. Çalışmamızı destekleyen bir çalışma da Miyahara ve ark. [41] tarafından yürütülmüş ve göbek kordonunda TARC/CCL17 düzeyi yüksek saptanan bebeklerin erken başlangıçlı atopik dermatiti daha sık geliştirdiği gösterilmiştir. Sonuçta, yaşamın erken döneminde serum TARC düzeylerindeki artış atopik dermatitin gelişmesi ile yakından ilişkili gibi gözükmektedir.

Son yıllarda, deneysel çalışmalarda keratinosit kaynaklı TSLP ve TARC arasında nedensel bir ilişki olduğu gösterilmiş ve özellikle romatoid artrit patogenezinde TSLP'nin TARC yapımı için dendritik hücreleri uyardığı belirtilmiştir. Benzer şekilde, erişkin atopik dermatitli hastalarda TSLP, TARC ve kaşıntı arasında bir korrelasyon olduğu gösterildi [42]. Çocuklarda iki molekül arasında nedensel ilişkiyi gösteren bir çalışmaya rastlayamadık. Çalışmamızda da gerek TSLP gerekse TARC düzeyinin atopik dermatitli çocuklarda artmış olmasına rağmen, iki molekül arasında bir ilişki saptayamadık. Erişkin hastalardan farklı olarak hasta grubumuzun yaşlarının düşük olması nedeniyle bu ilişkinin gösterilememiş olduğunu tahmin ediyoruz.

Çalışmamızda, serum TARC düzeyi hastalığın ağırlığı ile ilişki bulunmuştur. Böylece, sütçocukluğu döneminde TARC düzeyinin hastalığın ağırlığını belirlemede önemini göstermiş olduk. Çalışmamızda, elde ettiğimiz sonuca paralel bir şekilde literatürde çok sayıda çalışmada serum ve lezyonel TARC düzeyi hastalığı şiddeti ile yakın ilişkili bulunmuştur [43,44]. Literatürdeki çalışmalar, serum ve doku TARC düzeyinin atopik dermatitin akut fazında değerli bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Diğer

taraftan, sütçocuklarında serum TARC düzeyinin atopik dermatit varlığını öngörmede bulduğumuz değer, literatürde kullanılan normal kontrol eşik değeri olan 450 pg/mL'den daha düşüktür [38]. Hasta yaş grupları arasındaki farklılık TARC eşik değerini etkilemiş olabilir. Sonuçta, literatür ile uyumlu olarak, yaşamın ilk iki yılında görülen bebeklik dönemi atopik dermatitin tanısı ve ağırlığının değerlendirmesinde serum TARC düzeyinin yeni ve değerli bir belirteç olabileceğini düşünmekteyiz.

Hastaların tüm değerlendirmelerinin ve fizik muayenelerinin aynı çocuk allerji uzmanı tarafından yapılması, hastalara DPT uygulanması ve hastalığın ağırlığının SCORAD ile değerlendirilmesi çalışmanın gücünü arttırmaktadır. Tüm parametreler hastaların ilk tanı aldığı dönemde değerlendirilmiş ve hasta seçim kriterlerine göre katılımcıların son 14 gün içinde ilaç kullanmamış olmaları sonuçların tedavi yaklaşımlarından etkilenmesini önlemiştir.

Çalışmanın sınırlılıklarına bakıldığında, hastaların tedavi sonrasındaki TARC ve TSLP düzeylerine bakılamadığı için belirteçlerin tedavi sonrasındaki durumu hakkında bilgi sahibi olamadık. Ayrıca, polikliniğimizin üçüncü basamak tedavi merkezi olması nedeniyle, hafif atopik dermatiti olan hastalardan ziyade orta-ağır atopik dermatitli hastalar tarafımıza yönlendirilmektedir. Çalışmamızın sütçocuklarında yapılması ve girişimsel yönlerinin bulunması nedeniyle güç analizinin öngördüğü sayıda hasta ile çalışmamız sınırlandırılmıştır.

Sonuçta, bu araştırmada serum TSLP ve TARC düzeyi atopik dermatitin tanısı ile serum TARC düzeyi de hastalığın şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle serum TARC düzeyinin geleneksel laboratuvar ölçümlerinden daha doğru ve duyarlı olduğunu ve sütçocukluğu döneminde objektif bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Teşekkür: Çalışmamızın tüm masrafları Adnan Menderes Üniversitesi Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı (ÖYP) 13020 no'lu destek projesi tarafından karşılanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar ya da çalışma sonuçları ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Uysal P, Uzuner N. Çocuklarda atopik dermatit tanısı nasıl konur? *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi* 2013; 3(1):1-11.
2. Preval Deckers IA, McLean S, Linssen S, Mommers M, van Schayck CP, Sheikh A. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies. *PLoS One* 2012;7:e39803. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0039803
3. Taşkapan O. Çocuklarda atopik dermatit. *Türkderm* 2011; 45(2):90-98. http://dx.doi.org/10.4274/turkderm.45.s16
4. Alper S, Gerçeker BK. Atopik dermatit. *Türkderm* 2011;45: 168-173. http://dx.doi.org/10.4274/turkderm.80958
5. Kulthanan K, Chularojanamontri L, Manapajon A, Nuchkull P. Prevalence and clinical characteristics of adult-onset atopic dermatitis with positive skin prick testing to mites. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2011;29(4):318-326.
6. Katayama I, Kohno Y, Akiyama K, Aihara M, Kondo N, Saeki H, et al. Japanese Guideline for Atopic Dermatitis 2014. *Allergology International* 2014;63:377-398. http://dx.doi.org/10.2332/allergolint.14-RAI-0769
7. Vestergaard C, Bang K, Gesser B, et al. A Th2 chemokine, TARC, produced by keratinocytes may recruit CLA+CCR4+ lymphocytes into lesional atopic dermatitis skin. *J Invest Dermatol* 2000;115:640-646. http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1747.2000.00115.x
8. Komine M, Kakinuma T, Kagami S, Hanakawa Y, Hashimoto K, Tamaki K. Mechanism of thymus- and activation-regulated chemokine (TARC)/CCL17 production and its modulation by roxithromycin. *J Invest Dermatol* 2005;125(3):491-498. http://dx.doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23840.x
9. Sandoval-Lopez G, Teran LM. TARC: novel mediator of allergic inflammation. *Clin Exp Allergy* 2001;31(12):1809-1812. http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2222.2001.01268.x
10. Morita E, Takahashi H, Niihara H, Dekio I, Sumikawa Y, Murakami Y, et al. Stratum corneum TARC level is a new indicator of lesional skin inflammation in atopic dermatitis. *Allergy* 2010;65:1166-1172. http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02361.x
11. Kwon YS, Oh SH, Wu WH, Bae BG, Lee HJ, Lee MG, et al. CC chemokines as potential immunologic markers correlated with clinical improvement of atopic dermatitis patients by immunotherapy. *Exp Dermatol* 2010;19(3):246-251. http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0625.2009.00971.x
12. Vestergaard C, Yoneyama H, Murai M. Overproduction of Th2-specific chemokines in NC/Nga mice exhibiting atopic dermatitis-like lesions. *J ClinInvest* 1999;104:1097-1105. http://dx.doi.org/10.1172/jci7613
13. Tasian SK, Doral MY, Borowitz MJ, Wood BL, Chen IM,

Harvey RC, et al. Aberrant STAT5 and PI3K/mTOR pathway signaling occurs in human CRLF2-rearranged B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2012;120:833-842. http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-12-389932
14. Pathak K. The expanding role of IL-7 and thymic stromal lymphopoietin as therapeutic target for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Ther Targets* 2014;18:581-594. http://dx.doi.org/10.1517/14728222.2014.893295
15. Maizels RM, Hewitson JP, Smith KA. Susceptibility and immunity to helminth parasites. *Curr Opin Immunol* 2012;24:459-466. http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2012.06.003
16. Cianferoni A, Spergel J. The importance of TSLP in allergic disease and its role as a potential therapeutic target. *Expert Rev Clin Immunol* 2014;10(11):1463-1474. http://dx.doi.org/10.1586/1744666X.2014.967684
17. Carmi-Levy I, Homey B, Soumelis V. A modular view of cytokine networks in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011;41(3):245-253. http://dx.doi.org/10.1007/s12016-010-8239-6
18. Indra AK. Epidermal TSLP: a trigger factor for pathogenesis of atopic dermatitis. *Expert Rev Proteomics* 2013;10(4):309-311. http://dx.doi.org/10.1586/14789450.2013.814881
19. Soumelis V, Liu YJ. Human thymic stromal lymphopoietin: a novel epithelial cell-derived cytokine and a potential key player in the induction of allergic inflammation. *Springer Semin Immunopathol* 2004;25(3-4):325-333. http://dx.doi.org/10.1007/s00281-003-0152-0
20. Kutlubay Z, Küçüktaş M, Engin B, Serdaroğlu S. Atopik dermatit tedavisi. *Dermatoz* 2012;3(2):62-68.
21. Hanifin JM RG. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venerol* 1980;94:44-47.
22. Kunz B, Oranje AP, Labrèze L, Stalder JF, Ring J, Taïeb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1997;195(1):10-19. http://dx.doi.org/10.1159/000245677
23. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2012;67(1):18-24. http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02728.x
24. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test - European standards. *Clin Transl Allergy* 2013;3:3. http://dx.doi.org/10.1186/2045-7022-3-3
25. Ryu WI, Lee H, Kim JH, Bae HC, Ryu HJ, Son SW. IL-33 induces Egr-1-dependent TSLP expression via the MAPK pathways in human keratinocytes. *Exp Dermatol* 2015;24(11): 857-863. http://dx.doi.org/10.1111/exd.12788
26. Bogiatzi SI, Fernandez I, Bichet JC, Marloie-Provost MA, Volpe E, Sastre X, et al. Cutting Edge: Proinflammatory and Th2 cytokines synergize to induce thymic stromal lymphopoietin production by human skin keratinocytes. *J Immunol* 2007;178(6):3373-3377. http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.178.6.3373
27. Turner MJ, Zhou B. A new itch to scratch for TSLP. *Trends in Immunology* 2014;35:2. http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2013.12.001
28. Lee EB, Kim KW, Hong JY, Jee HM, Sohn MH, Kim KE. Increased serum thymic stromal lymphopoietin in children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:457-460. http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2009.00919.x
29. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, Yuan W, Edward G, Homey B, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol* 2002;3(7):673-680. http://dx.doi.org/10.1038/ni805
30. Oyoshi MK, He R, Kumar L, Yoon J, Geha RS. Cellular and molecular mechanisms in atopic dermatitis. *Adv Immunol* 2009;102:135-226. http://dx.doi.org/10.1016/S0065-2776(09)01203-6
31. Guttman-Yassky E, Nograles KE, Krueger JG. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasisepart I: clinical and pathologic concepts. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1110-1118. http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.01.053
32. Machura E, Rusek-Zychma M, Jachimowicz M, Wrzask M, Mazur B&Kasperska-Zajac A. Serum TARC and CTACK concentrations in children with atopic dermatitis, allergic asthma, and urticaria. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:278-284. http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01225.x
33. Shoda T, Futamura K, Kobayashi F, Saito H, Matsumoto K, Matsuda A. Expression of thymus and activation-regulated chemokine (TARC) by human dermal cells, but not epidermal keratinocytes. *J Dermatological Science* 2014;76:90-95. http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2014.08.009
34. Kyoya M, Kawakami T, Soma Y. Serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC) and interleukin-31 levels as biomarkers for monitoring in adult atopic dermatitis. *Journal of Dermatological Science* 2014;75:190-207. http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2014.06.001
35. Kataoka Y. Thymus and activation-regulated chemokine as a clinical biomarker in atopic dermatitis. *J Dermatology* 2014;41:221-229. http://dx.doi.org/10.1111/1346-8138.12440
36. Kakinuma T, Nakamura K, Wakugawa M, Mitsui H, Tada Y, Saeki H, et al. Thymus and activation-regulated chemokine in atopic dermatitis: Serum thymus and activation-regulated chemokine level is closely related with disease activity. *J Allergy Clin Immunol* 2001;07(3):535-541. http://dx.doi.org/10.1067/mai.2001.113237
37. Morita E, Takahashi H, Niihara H, Dekio I, Sumikawa Y, Murakami Y, et al. Stratum corneum TARC level is a new indicator of lesional skin inflammation in atopic dermatitis. *Allergy* 2010;65:1166-1172. http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02361.x
38. Tamaki K, Kakinuma T, Saeki H, Horikawa T, Kataoka Y, Fujisawa T, et al. Serum levels of CCL17/TARC in various skin diseases. *J Dermatol* 2006;33(4):300-302. http://dx.doi.org/10.1111/j.1346-8138.2006.00072.x
39. Fujisawa T, Nagao M, Hiraguchi Y, Katsumata H, Nishimori H, Iguchi K, et al. Serum measurement of thymus and activation-regulated chemokine/CCL17 in children with atopic dermatitis: elevated normal levels in infancy and age-specific analysis in atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20(7):633-641.

http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2009.00851.x
40. Song TW, Sohn MH, Kim ES, Kim KW, Kim KE. Increased serum thymus and activation-regulated chemokine and cutaneous T cell-attracting chemokine levels in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2006;36(3):346-351. http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2006.02430.x
41. Miyahara H, Okazaki N, Nagakura T, Korematsu S, Izumi T. Elevated umbilical cord serum TARC/CCL17 levels predict the development of atopic dermatitis in infancy. *Clin Exp Allergy* 2011;41(2):186-191. http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2010.03634.x
42. Bogaczewicz J, Malinowska K, Sysa-Jedrzejowska A, Wozniacka A. Medium-dose ultraviolet A1 phototherapy and mRNA expression of TSLP, TARC, IL-5, and IL-13 in acute skin lesions in atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 2015 Oct 16. http://dx.doi.org/10.1111/ijd.12992
43. Ahrens B, Schulz G, Bellach J, Niggemann B, Beyer K. Chemokine levels in serum of children with atopic dermatitis with regard to severity and sensitization status. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26(7):634-640. http://dx.doi.org/10.1111/pai.12431
44. Machura E, Rusek-Zychma M, Jachimowicz M, Wrzask M, Mazur B, Kasperska-Zajac A. Serum TARC and CTACK concentrations in children with atopic dermatitis, allergic asthma, and urticaria. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23(3): 278-284. http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01225.x

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2016; 6(1):37-45
doi:10.5222/buchd.2016.037

Klinik Araştırma

Silmarin nöroblastom hücrelerinde pro-inflamatuvar sitokin üretimini düzenleyerek sisplatin ile birlikte hücre ölümünü etkiler mi?

Does silymarin combined with cisplatin affect neuroblastoma cell death via pro-inflammatory cytokine production?

Zekiye ALTUN[1], Emre ÇECEN[2], Ayça PAMUKOĞLU[1], Safiye AKTAŞ[1], Nur OLGUN[3]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı, İzmir
[2]Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Onkolojisi Anabilim Dalı, Aydın
[3]Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Klinik Onkoloji Anabilim Dalı, Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı, İzmir

ÖZ

Amaç: Nöroblastom çocukluk çağında en sık görülen ekstrakraniyal solid tümördür. Sisplatin çocukluk çağı kanserlerinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Silmarin "milk thistle"dan ekstrakte edilen bir poliflavonoid bileşiktir. Pro-inflamatuvar sitokinlerin nöroblastomda tümör gelişimi ve metastazında rolleri vardır. Bu çalışmanın amacı, nöroblastom hücrelerinde silmarinin tek başına ve sisplatin ile birlikte kullanılmaları durumunda anti-tümoral ve pro-inflamatuvar sitokin üretimi üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesidir.
Yöntemler: C1300 fare nöroblastom hücreleri 37°C %5 CO_2 ve DMEM hücre çoğaltma ortamı kullanılarak çoğaltıldı. Hücrelere silmarin, sisplatin ve silmarin-sisplatin kombinasyonu uygulandı ve hücre canlılığı üzerindeki etkisi WST-1 ve apoptotik hücre ölümü akış sitometrik olarak anneksin-V/PI testi ile değerlendirildi. Pro-inflamatuvar sitokinler olan IL-6, IL-1β ve TNF-α düzeyleri fare ELISA testleri kullanılarak ölçüldü. Gruplar arasındaki farklar SPSS 15.0 programında Kruskall-Wallis ve Mann-Whithney-U analizi ile değerlendirildi ve $p<0.05$ istatistiksel anlamlı kabul edildi.
Bulgular: Silmarin doz bağımlı olarak hücre canlılığını kontrol grubuna göre azalttı. Silmarin-sisplatin kombinasyonu hücre canlılığını sisplatine göre daha da azalttı. Sisplatin pro-inflamatuvar sitokin düzeylerini arttırdı. Pro-inflamatuvar sitokin düzeyleri tek başına silmarin ile değişmedi. Silmarin-sisplatin kombinasyonu pro-inflamatuvar sitokin düzeylerini sisplatine göre azalttı.
Sonuç: Bulgularımız silmarinin tek başına ve sisplatin ile kombine edildiğinde potansiyel anti-tumoral bir ajan olduğunu göstermektedir. Silmarin-sisplatin kombinasyonunun anti-tumoral etkisi pro-inflamatuvar sitokin düzeylerinin azaltılması ile gerçekleşiyor olabilir. Silmarinin anti-tumoral etkisinin ve etki mekanizmalarının in-vivo hayvan modelleri üzerinde denenerek kanıtlanması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Silmarin, nöroblastom, anti-proliferatif, sisplatin, pro-inflamatuvar sitokin

ABSTRACT

Objective: Neuroblastoma is the most common extracranial solid tumor in childhood. Cisplatin is widely used in pediatric malignancies. Silymarin is a polyflavonoid compound extracted from "milk thistle". Pro-inflammatory cytokines have a role in tumor growth and metastases of neuroblastoma cells. The aim of this study was to evaluate effects of silymarin alone or in combination with cisplatin on the production of antitumoral and pro-inflammatory cytokine in neuroblastoma cells.
Methods: C1300 mouse neuroblastoma cells were grown with DMEM medium in 37°C and 5% CO_2 conditions. The cells were treated with silymarin, cisplatin and silymarin-cisplatin combinations and cell viability was evaluated using WST-1 and apoptotic cell death with flow cytometric annexin-V/PI tests. Levels of pro-inflammatory cytokines of IL-6, IL-1β and TNF-α were measured with mouse ELISA kits. Differences between the groups were evaluated with Kruskall-Wallis and Mann-Whitney-U analysis in SPSS 15.0 program and $p<0.05$ was accepted as a level of statistically significant.
Results: Silymarin reduced the cell viability in a dose-dependent manner when compared with control. Silymarin-cisplatin combination greatly reduced viability of cells compared with cisplatin alone. Cisplatin increased the level of pro-inflammatory cytokines. Pro-inflammatory cytokine levels did not change with silymarin alone. Combinations of silymarin and cisplatin decreased pro-inflammatory cytokine levels except IL-1β when compared with cisplatin alone.
Conclusion: Our results indicated that Silymarin is a potential anti-tumoral agent alone and in combination with cisplatin. Anti-tumoral effects of this combination possibly realized by decreasing pro-inflammatory cytokine levels. Anti-tumoral effect and mechanisms of silymarin should be proven by testing them on the in-vivo animal models.

Key words: Silymarin, neuroblastoma, anti-proliferative, cisplatin, pro-inflammatory cytokines

Alındığı tarih: 08.12.2015
Kabul tarihi: 16.12.2015

Ulusal Kanser Kongresi, Susesi Otel, Antalya, 19-23.04. 2013'te sözlü bildiri olarak sunulmuştur.
Yazışma adresi: Doç. Dr. Zekiye Altun, Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Temel Onkoloji Anabilim Dalı, İnciraltı-35340-İzmir
e-mail: zekiyesaltun@gmail.com

GİRİŞ

Silmarin "milk thistle" olarak bilinen bitkinin aktif ekstratıdır [1]. Silmarin "milk thistle" [Silybum marianum (L.) Gaertn. (Asteraceae)] tohumlarından izole edilmektedir. Silmarinin içeriğini genelde %65-80 oranında silybin A, silybin B, isosilybin A, isosilybin B, silychristin, ve silydianin bulunan flavonolignan karışımı ve %20-35 oranında yağ asitleri ve polifenik bileşikler oluşturmaktadır [2,3]. Özellikle farklı etiyolojik mekanizmalara bağlı olarak gelişen karaciğer rahatsızlıklarında hem insan çalışmalarında hem de hayvan modellerinde koruyucu olduğu gösterilmiş bitkisel bir üründür [1,4]. Oksidatif stres ve enflamasyonun kanser tedavisi alan kişilerde ortaya çıkan toksik reaksiyonların bir kısmından sorumlu olduğu da bilinmektedir. Silmarinin reaktif oksijen ürünleri ve sekonder sitokinlerle meydana gelen oksidatif stres ve sürekli enflamatuvar uyarıdan karaciğeri koruduğu bildirilmektedir [5].

Nöroblastom çocukluk çağında en sık gözlenen solid tümördür [6]. En iyi tedavilerle bile sağkalım oranları %40'ları geçmemektedir. Ayrıca tedavisinde kullanılan ana kemoterapötik ajan olan sisplatinin oluşturduğu nefrotoksisite, ototoksisite ve nörotoksisite gibi olumsuz yan etkiler nedeniyle yeni tedavi ajanlarının saptanmasına yönelik gereksinim hâlen devam etmektedir. Pro-inflamatuar sitokinlerin nöroblastomda tümör gelişimi ve metastazı ile ilişkili oldukları bilinmektedir.

Silmarinin mesane, kolon, dil, prostat, serviks, hepatik, deri, lösemi, meme, over ve akciğer kanserlerinde antikanser potansiyeli olduğu *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda belirtilmektedir [7-9]. Kanser hastalarının silmarini gönüllü olarak kullanımı ile antikanser etkileri saptanmıştır [10]. Silmarinin çoğu ülkede kemoterapi alan hastalar tarafından kemoterapiye bağlı hepatotoksisiteyi önlemek ya da hafifletmek için tamamlayıcı ve alternatif tıp açısından kullanıldığı rapor edilmektedir [10-12]. Güvenilir bir bileşik olması yanında ayrıca kanser tedavisini interfere etme potansiyelinin düşük olduğu bildirilmektedir [10-12]. Silmarin bitkisinin kendisinin ya da içerdiği bileşiklerin asetominofen, sisplatin, vinkristin ve siklosporin ve aynı zamanda radyoterapiye bağlı nefrotoksisiteyi önleyebileceği de bildirilmiştir [13-16].

Silmarinin anti-inflamatuar özellikleri deneysel in-vivo çalışmalarda gösterilmiştir [7,17]. Bu çalışmalarda öncellikle anti-kanser bir ajan olarak deri kanseri, prostat kanseri, küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve kolon kanser hayvan modellerinde tumör hacmini ve ağırlığını azalttığı, hücre proliferasyonunu, lipid peroksidasyonunu ve DNA sentezini azaltıcı etki gösterdiği belirtilmektedir. Silmarinin anti-inflamatuar etkisini inflamasyon, hücre survivalı, diferansiasyon ve hücre çoğalması gibi hücresel olaylarla ilişkili olan transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kappa B (NF-kB)'i inhibe ederek yaptığı belirtilmektedir [18,19].

Silmarin hem anti-kanser potansiyeli hem de kemoterapötiklerin istenmeyen toksik etkilerini düzenleyebilmesi yönüyle kanser tedavisinde farklı yönleriyle önemli bir bitkisel bileşik olarak görünmektedir.

Bu çalışmanın amacı nöroblastom hücrelerinde silmarinin tek başına ve sisplatin ile birlikte kullanılmaları durumunda anti-proliferatif ve pro-inflamatuvar sitokinler üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesidir.

GEREÇ ve YÖNTEM

C1300 fare nöroblastom hücreleri (DSMZ) 37°C %5 CO_2 koşullarında çoğaltıldı. Hücreler DMEM (Biochrom) hücre kültür ortamına %10 fetal bovin serum (FBS) (Biochrom), %1 penilin/streptomisin ve %1 L-glutamin eklenerek çoğaltıldı. Silmarin (Sigma) stok çözelti olarak hazırlanarak kullanıldı. Stok çözeltiden silmarin ve sisplatin (Hexal) hücre kültür ortamı ile dilüe edilerek değişik konsantrasyonlarda taze olarak denendi. Tüm deneyler en az 3'er yinelemeli olarak gerçekleştirildi.

Hücre canlılığı

Silmarinin tek başına ve sisplatin ile birlikte fare C1300 nöroblastom hücrelerinin canlılığı üzerindeki etkisi WST-1 (Roche) hücre canlılık testi ile değer-

lendirildi. Bunun için hücreler 10^4 hücre/kuyucuk olacak şekilde 96 kuyucuklu hücre kültür plaklarına ekildi. Yirmi dört saatlik inkübasyon sonrası çoğalan hücrelerin ortamları ajan içeren ortamlarla (Siplatin ve silmarinin değişik dozları) değiştirilerek, hücreler ajanlarla birlikte her bir ajan için altışar yinelemeli olacak şekilde 24 saatlik inkübasyona bırakıldı. Yirmi dört saatlik ajanlarla uygulamanın bitiminde hücrelere WST-1 reaktifi ek 4 saat 37°C'de inkübe edildi ve inkübasyon sonunda ELISA plak okuyucuda (Thermo) absorbanslar 450/630 nm'de okundu. Kontrol grubunun hücre canlılıkları %100 kabul edilerek, diğer gruplardaki hücre canlılık oranları hesaplandı. Hücreler üzerinde gerçekleştirilen tüm deneyler ve analizler 24 saatlik inkübasyon süresi sonrasında elde edilen örnekler üzerinde gerçekleştirildi. Hücre canlılık analizlerinde yaklaşık %50 hücre canlılığını azaltan dozlar deneylerde kullanılmak üzere seçildi.

Apoptotik hücre ölümünün belirlenmesi

Silmarin, sisplatin ve silmarin-sispatin kombinasyonlarının apoptotik hücre ölümüne yol açıp açmadığı Anneksin-V/Propidyum İyodid (Annexin-V/PI) floresan boya yöntemi kullanılarak akış sitometri cihazı (Accuri C6, BD Biosciences, USA) ile değerlendirildi. Bunun için kısaca hücreler ajanlarla inkübasyon süreleri sonrasında uygun şekilde toplandı. Hücrelerin üzerine Annexin-V binding tamponu eklendi. Kontrol tüpüne ve diğer örnek içeren tüplerin her birine Annexin-V binding tamponu, Annexin-V, fikoeritrin (PE) eklenerek tüpler 15 dk. +4°C'de bekletildi. İnkübasyon sonunda her bir tüpe Annexin-V binding tamponu eklendi. Hücreler akım sitometeri cihazında 488/667 nm eksitasyon ve emisyon dalga boylarında floresan ışımaları ölçüldü. Daha sonra cihazın kendi analiz programında BD Accuri C6 Software (BD Biosciences, USA) analiz edildi. Sadece Anneksin-V negatif /PI negatif hücreler canlı olarak kabul edildi. Anneksin-V pozitif/PI negatif hücreler erken apoptotik, Anneksin-V pozitif/PI pozitif hücreler geç apoptotik ya da nekrotik hücreler olarak değerlendirildi. Her bir deney üç kez yinelendi.

Sitokin ölçümleri

Pro-inflamatuvar sitokinler olan interlökin 6 (IL-6), interlökin 1β (IL-1β) ve tumör nekrozis faktör-α (TNF-α) düzeyleri fare ELISA kitleri (eBiosciences) kullanılarak hücre kültür süpernatanlarında ölçüldü. Kit içeriğine uygun olarak hücre kültür örneklerinde IL-6, IL-1β ve TNF-α düzeyleri çalışıldı. Standart grafiklere göre elde edilen absorbans değerlerinden konsantrasyonlar pg/mL olarak hesaplandı.

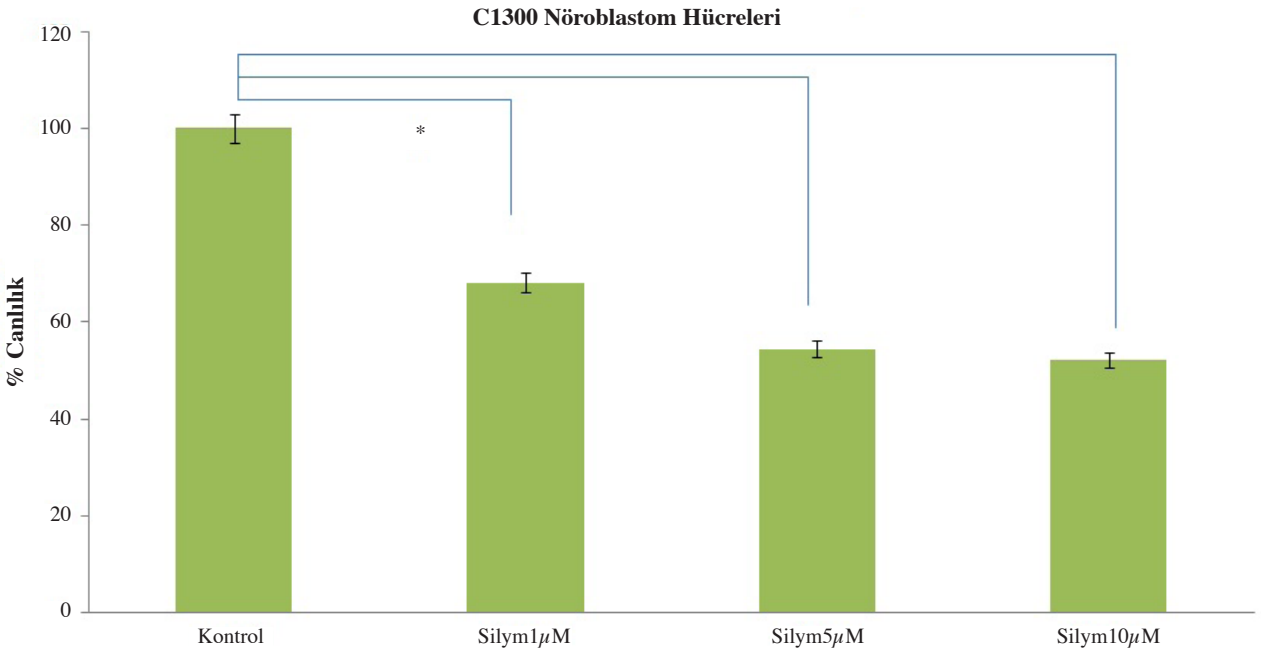
İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 15 paket programı kullanıldı. Değişkenler normal dağılım göstermediğinden, veri ortalamalarının karşılaştırılmasında non-parametrik yöntemler olan grupları karşılaştırmada Kruskal-Wallis varyans analizi sonrasında Mann-Whithney-U testi kullanıldı. $p<0.05$ istatistiksel anlamlı kabul edildi.

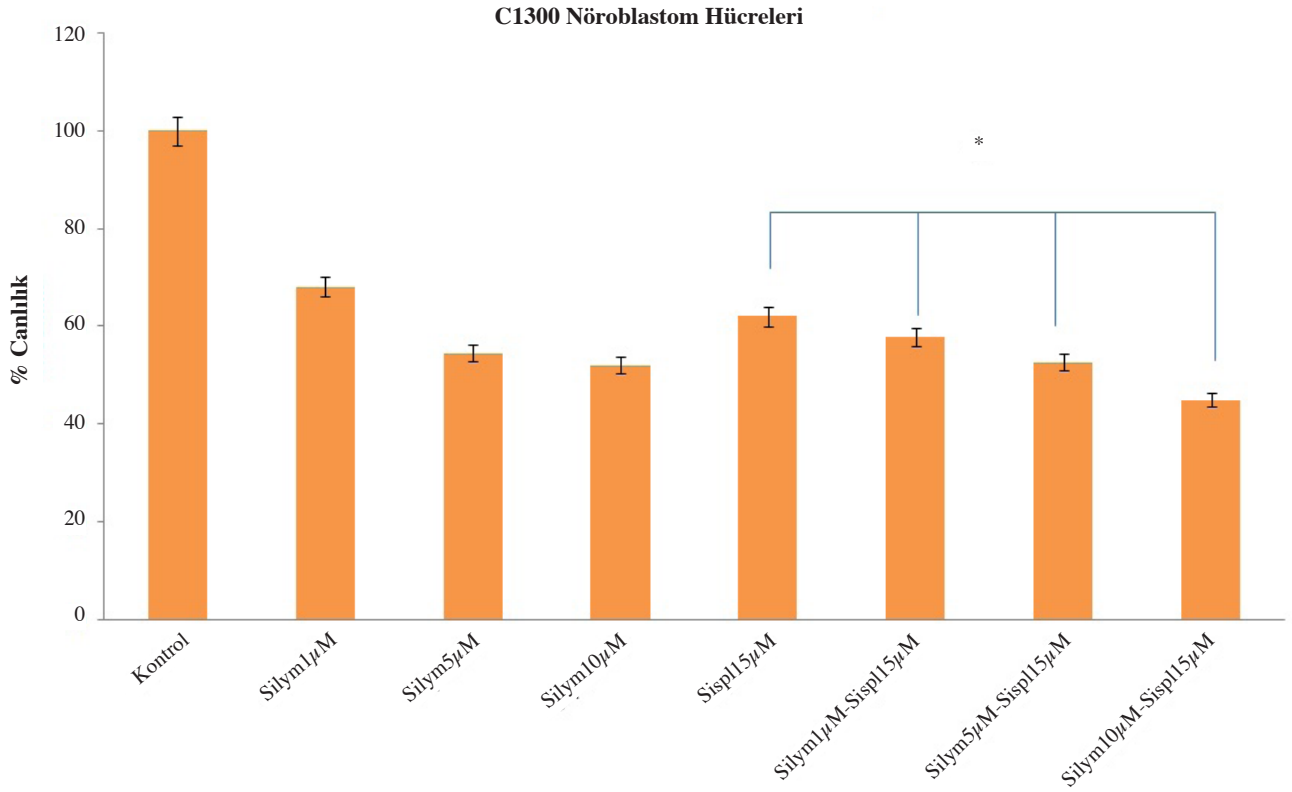
BULGULAR

Silmarinin doz bağımlı olarak (1, 5 ve 10 μM dozlarında) nöroblastom hücre canlılığını istatistiksel olarak kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azalttığı saptandı ($p<0.05$) (Şekil 1). Sisplatin 15 μM dozunda hücre canlılığını kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azalttı ($p<0.05$) (Şekil 2). Silmarin-sisplatin kombinasyonları hücre canlılığını sisplatin grubuna göre daha da azalttı ($p<0.05$) (Şekil 2). Sisplatin, silmarin ve ikili kombinasyonları ile nöroblastom hücrelerinde apoptotik hücre ölümü kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde indüklendi ($p<0.05$) (Şekil 3). Silmarin-sisplatin kombinasyonları (5 ve 10 μM Silmarin) apoptotik hücre ölümünü sisplatin grubuna göre daha da arttırdı ($p<0.05$) (Şekil 3).

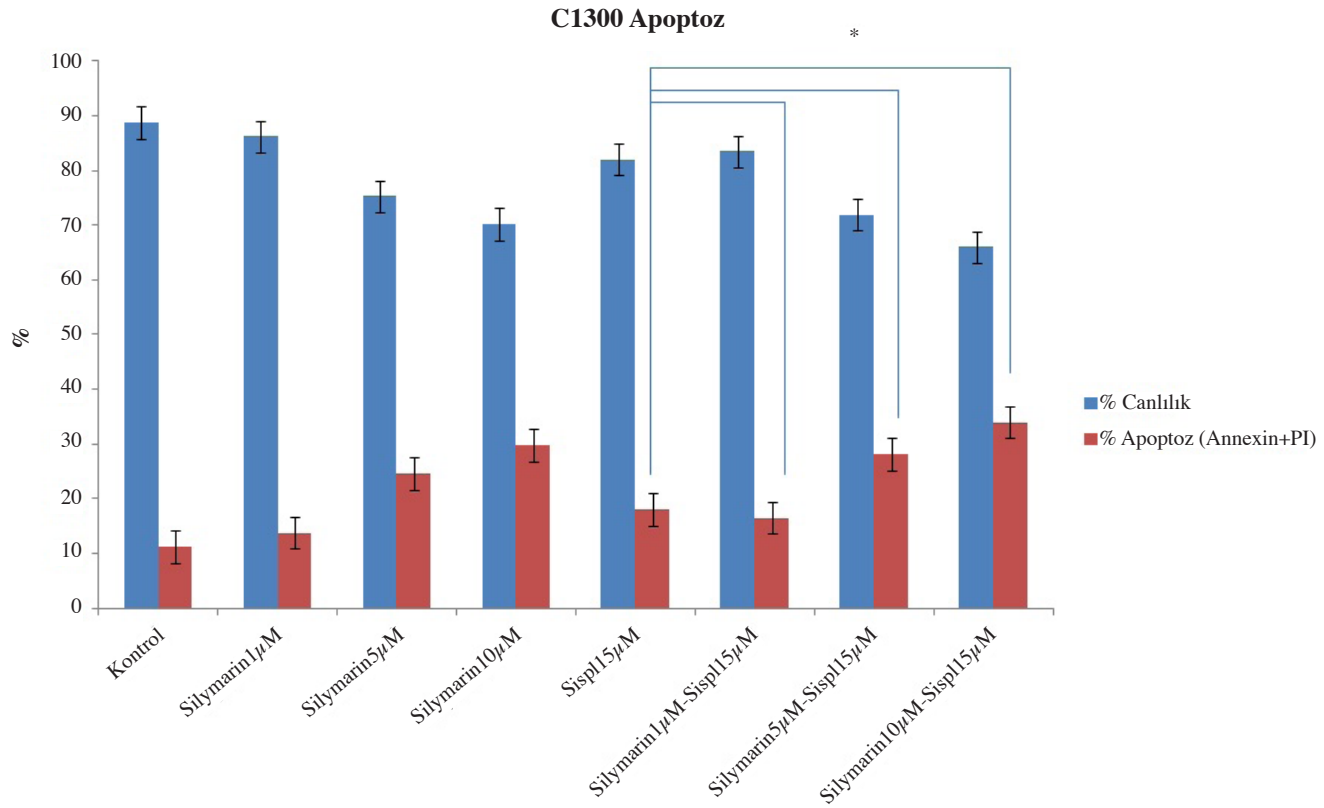
Nöroblastom hücrelerine sisplatin uygulaması pro-inflamatuvar IL-6, IL-1β ve TNF-α sitokin düzeylerini kontrol grubuna göre arttırdı ($p<0.05$) (Şekil 4,6). Silmarin-sisplatin kombinasyonu pro-inflamatuvar sitokin düzeylerini IL-1 IL-1β hariç sisplatin grubuna göre istatistiksel anlamlı düzeyde azalttı (Şekil 4,5,6).



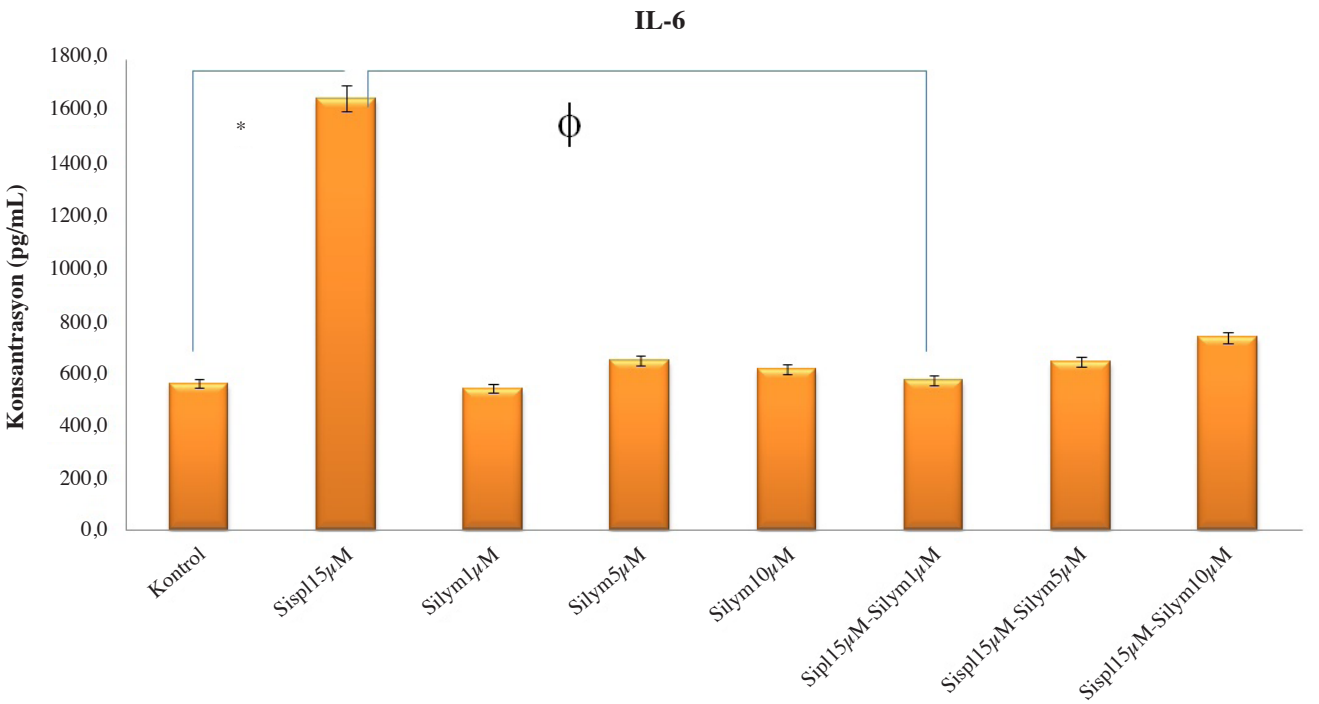
Şekil 1. Silmarin (Silym) C1300 nöroblastom hücrelerinde doz bağımlı olarak (1, 5 ve 10 µm dozlarında) kontrol grubuna göre hücre canlılığını azalttı (n=6)(* p<0,05).



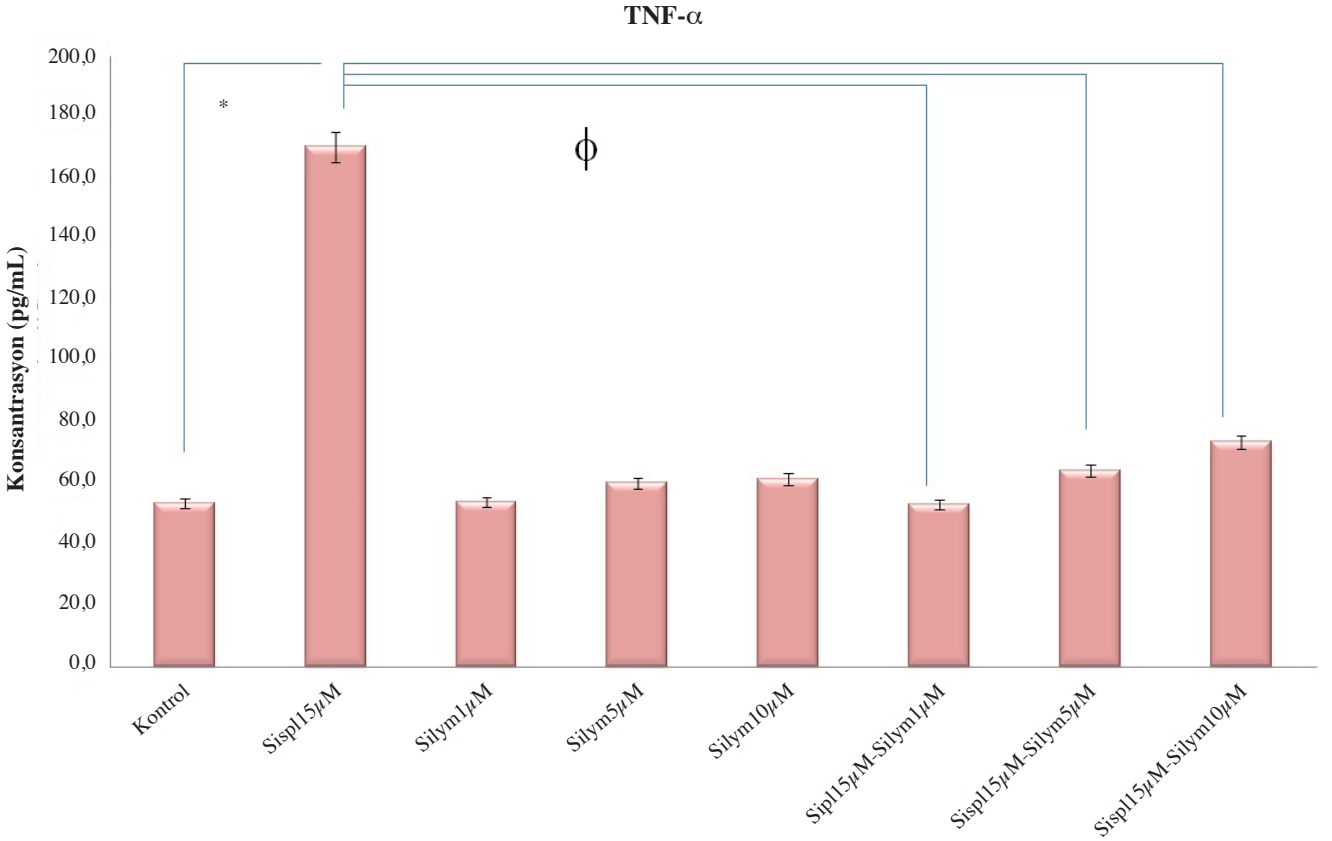
Şekil 2. Silmarin(Silym) –sisplatin (Sispl) kombinasyonları C1300 nöroblastom hücrelerinde hücre canlılığını sisplatine göre daha da azalttı (n=6) (*p<0,05).



Şekil 3. Silmarin (Silym)-sisplatin (Sispl) kombinasyonları C1300 nöroblastom hücrelerinde apoptozu sisplatine göre daha da arttırdı (n=6) (*p<0,05).



Şekil 4. Nöroblastom hücrelerine sisplatin (Sispl) uygulaması pro-inflamatuvar IL-6 sitokin düzeylerini kontrol grubuna göre arttırdı (*p<0,05). Tek başına silmarin (Silym) uygulamaları ile (1, 5 ve 10 uM dozlarda) IL-6 düzeyleri kontrol grubuna göre değişmedi. Sisplatin 15uM-Silmarin 1uM kombinasyonu sisplatin uygulamasına göre IL-6 düzeyini azalttı (ϕp<0,05).



Şekil.5. Nöroblastom hücrelerine sisplatin (Sispl) uygulaması pro-inflamatuvar TNF-α sitokin düzeylerini kontrol grubuna göre arttırdı (*p<0,05). Tek başına 10 uM silmarin (Silym) uygulaması TNF-α düzeyleri kontrol grubuna göre arttırırken (p<0,05), 1 ve 5 uM dozlarda değişmedi. Sisplatin ile silmarin kombinasyonları (1, 5 ve 10 uM), sisplatin uygulamasına göre TNF-α düzeyini azalttı (ϕp<0,05).

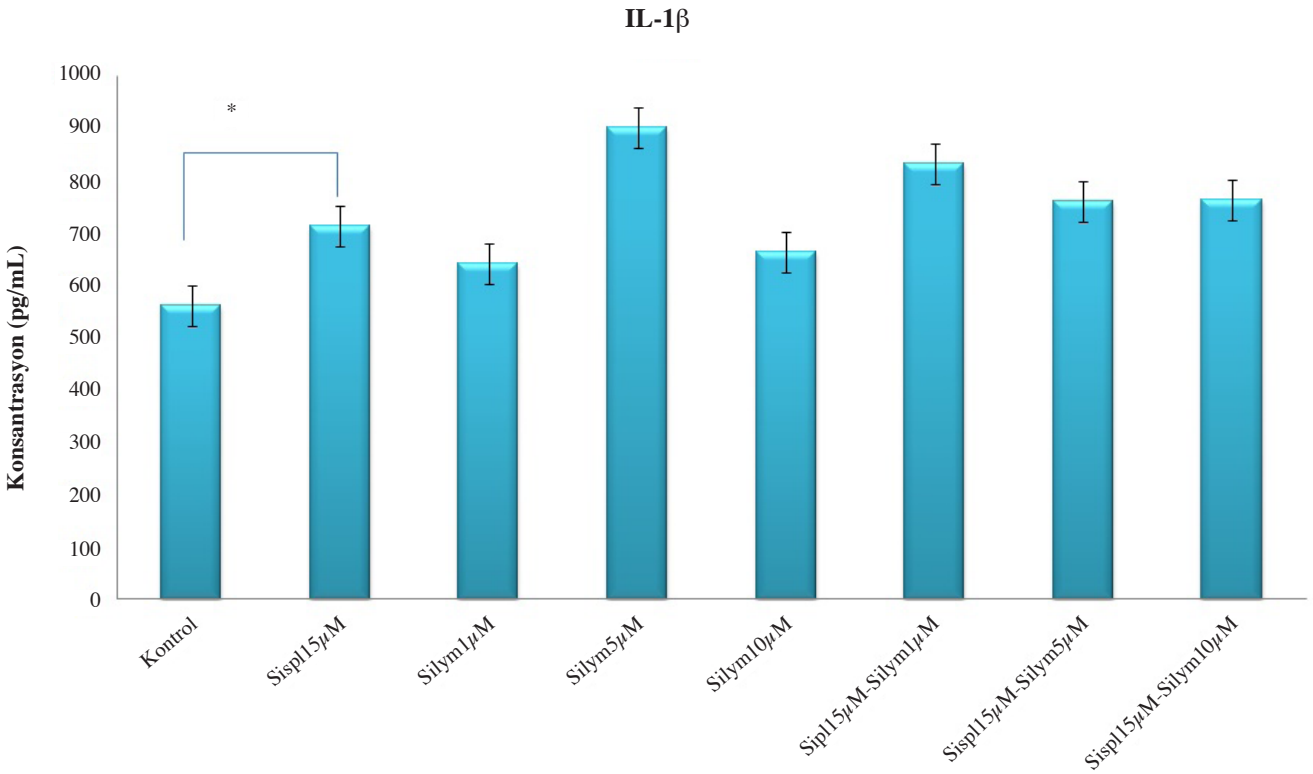
Nöroblastom hücrelerine sisplatin uygulaması pro-inflamatuvar IL-6 sitokin düzeylerini kontrol grubuna göre arttırdı (p<0.05) (Şekil 4). Buna karşın IL-6 düzeyleri tek başına silmarin ile değişmedi (Şekil 4). Silmarin1uM-sisplatin15uM kombinasyonu pro-inflamatuvar IL-6 sitokin düzeylerini sisplatin grubuna göre istatistiksel anlamlı düzeyde azaltırken (p<0.05), 5 ve 10 uM silmarin kombinasyon dozlarında değiştirmedi (p<0.05) (Şekil 4).

Nöroblastom hücrelerine sisplatin uygulaması pro-inflamatuvar TNF-α sitokin düzeylerini kontrol grubuna göre arttırdı (p<0.05) (Şekil 5). Tek başına 10 uM silmarin uygulaması TNF-α düzeyleri kontrol grubuna göre arttırırken (p<0.05), 1 ve 5 uM dozlarda değişmedi. Sisplatin ile silmarin kombinasyonları (1, 5 ve 10 uM), sisplatin uygulamasına göre TNF-α düzeyini azalttı (p<0.05) (Şekil 5).

Nöroblastom hücrelerine sisplatin uygulaması pro-inflamatuvar IL-1β sitokin düzeylerini kontrol grubuna göre arttırdı (p<0.05) (Şekil 6). Tek başına 5 ve 10 uM silmarin uygulaması IL-1β düzeyleri kontrol grubuna göre arttırırken (p<0.05), 1 uM dozunda değişmedi (p>0.05). Sisplatin ile silmarin kombinasyonları tek başına sisplatin uygulamasına göre IL-1β düzeylerini değiştirmedi (p>0.05) (Şekil 6).

TARTIŞMA

Silmarin değişik organ toksisitelerine karşı koruyucu olarak kullanılan bir bitkisel üründür [20]. Özellikle başta hepatotoksisite olmak üzere nefrotoksisite, kanser, nörotoksisite, akciğer ve prostat hastalıklarına karşı koruyucu etkileri bildirilmiştir [8,20-24]. Silmarinin koruyucu etki mekanizmasının antioksidan ve radikal yakalayıcı etkisiyle meydana geldiği belirtilmektedir. Yine hücre taşıyıcılarını ve reseptör-



Şekil 6. Nöroblastom hücrelerine sisplatin (Sispl) uygulaması pro-inflamatuvar IL-1β sitokin düzeylerini kontrol grubuna göre arttırdı (*p<0,05). Tek başına 5 ve 10 uM silmarin (Silym) uygulaması IL-1β düzeyleri kontrol grubuna göre arttırırken (p<0,05), 1 uM dozunda değişmedi. Sisplatin ile silmarin kombinasyonları tek başına sisplatin uygulamasına göre IL-1β düzeylerini değiştirmedi (p>0,05).

lerini de modüle ederek bu etkinin gerçekleştiği belirtilmektedir. Ayrıca silmarinin özellikle TNF-α'ı azaltarak anti-enflamatuvar etkisinin eritrosit lizisini ve sisplatinin indüklediği akut nefrotoksisiteye karşı koruduğu belirtilmektedir [20].

Bugüne dek nöroblastoma ve silmarin ilişkili sınırlı sayıda çalışma gerçekleştirilmiştir [25-27]. Silmarinin NB-1 ve IMR-32 insan nöroblastom hücrelerinde genelde nöronal ve nöroblastom hücrelerinde baskılanmış bulunan ve viral klirensde etkili olan Major Hitokompatabilite Kompleks Sınıf I'i (MHC) aktive ettiği gösterilmiştir [25]. Yine başka bir çalışmada, fare Neuro-2a hücrelerinde parkinson ve alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıkların etiyolojisinde yer alabilen mangana bağlı nörotoksisiteye karşı koruyucu olduğu saptanmıştır [26]. Silmarinin mangana karşı koruyucu etkisinin radikal aracılı hücre ölümünü düzenleyerek gerçekleştiği belirlenmiştir. Silmarinin major aktif bileşeni olan silibinin metastatik özellikli insan SK-N-MC and SK-N-BE(2) nöroblastoma hücrelerinde anti-kanser özelliği test edilmiş ve özellikle SK-N-MC hücre hattında Akt aracılı NF-ϰB1 üzerinden supresyon yaptığı gösterilmiştir [27]. Bugüne dek yapılan çalışmalarda silmarinin tek başına ya da sisplatin kombinasyonu ile pro-inflamatuvar proteinler üzerindeki etkisi incelenmemiştir.

Bu çalışmada, fare kökenli C1300 nöroblastom hücrelerinde doz bağımlı olarak hücre canlılığını azaltarak apoptotik hücre ölümüne neden olduğu daha önce yapılan bir çalışma ile uyumlu olarak belirlenmiştir [27]. Yine silmarinin nöroblastom tedavisinde kullanılan ana tedavi ajanı olan sisplatin ile benzer düzeyde hücre canlılığını azalttığı gibi aynı zamanda hücreleri apoptotik hücre ölümüne sürüklemiştir. Silmarinin sisplatin ile kombine edilmesi doz bağımlı olarak hücre canlılığını daha önce meme hücrelerinde gerçekleştirdiği çalışma ile benzer olarak azaltmıştır [28]. Bu etkinin de yine apoptotik hücre ölümü üzerinden gerçekleştiği saptanmıştır. Silmarin

daha önce gerçekleştirilen *in vivo* çalışmalarla uyumlu olarak özellikle sisplatin ile indüklenen IL-6 ve TNF-α gibi pro-inflamatuvar sitokin düzeylerini azaltmıştır [20,29]. Silmarinin kendisi yalnızca 10 uM dozunda TNF-α düzeyini arttırken diğer sitokin düzeylerinde bir değişik yapmamıştır. Silmarinin çeşitli kimyasallara bağlı gelişen toksik etkilere karşı koruyucu olduğu belirtilmektedir [5,29,30]. Silmarin nöroblastom hücrelerinde hem tek başına hem de sisplatin kombinasyonu ile ortaya çıkan pro-inflamatuvar yanıtı azaltmıştır.

Silmarinin başlıca karaciğer olmak üzere sıklıkla kanser hastalarının tedavisi sırasında ilaçlarla ortaya çıkan toksik reaksiyonlardan koruduğu *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda gösterilmiştir [5]. Silmarinin hücresel hasara neden olan reaktif oksijen ürünleri ve sekonder sitokinlerle meydana gelen oksidatif stres ve devamlı enflamasyondan koruduğu belirtilmektedir. Ratlarda gerçekleştirilen bir çalışmada, sisplatine bağlı gelişen hepatoselüler hasara karşı antioksidan enzimleri arttırarak ve lipid peroksidasyonunu azaltarak karaciğer fonksiyon testlerini düzeltmiştir [30]. Yine karaciğer hücrelerinde metotraksat, etanol ve asetominofen gibi ajanlarla ortaya çıkan hepatotoksisiteye karşı antioksidan glutatyon düzeylerini arttırarak ve IL-6, TNF-α'ı azaltarak etki gösterdiği belirlenmiştir [29]. Bir diğer *in vivo* çalışmada T hücreli bağımlı hepatite karşı silmarinin AST ve ALT düzeylerini ve yine hepatik TNF düzeylerini azaltarak koruyucu etki gösterdiği belirlenmiştir [31].

Silmarinin kronik böbrek yetmezliği olan ve periton diyalizi gerçekleştirilen hastalarda alınması ile özellikle TNF-α'nın pro-enflamatuvar etkilerini baskılayarak bu hastalarda ortaya çıkan enflamatuvar anemiyi düzeltici etkisi belirlenmiştir [32].

Silmarinin radikal yakalayıcı ve antioksidan özellikleri kanser hastalarında normal hücrelerin onkolojik tedaviye toleransla birlikte anti-kanser etkiyi bozmadan kanser tedavisine toleransı da arttırabileceği belirtilmektedir [33,34]. Bu yönüyle de silmarin hem kemoterapiye bağlı gelişen yan etkileri azaltarak doz azaltmaya gerek kalmadan etkin dozda kemoterapi uygulamasına izin vererek kemoterapi toleransını arttırabilir hem de anti-kanser etkinliği ile kanser tedavisine katkı sağlayabilir [36]. Silmarinin sisplatin ile ortaya çıkan hepatotoksisite, nefrotoksisite ve ototoksisiteye karşı koruyucu etkili olduğu bildirilmektedir [30,32,36]. Bu çalışmada, silmarinin nöroblastom hücrelerinde apoptoz ile birlikte pro-inflamatuvar sitokinleri azaltması silmarinin potansiyel antikanser etkisine işaret etmektedir. Diğer yandan da sisplatin ile kombine kullanılması sisplatinin oluşturduğu yan etkilerden biri olan nörotoksisiteyi azaltarak sisplatin ile anti-kanser tedavide kanser hücreler üzerinde istenen apoptotik hücre ölümüne sürükleyici etkiyi bozmadığı düşünülmüştür.

SONUÇ

Bu çalışma silmarinin tek başına ve sisplatin ile kombine edildiğinde de potansiyel anti-tumoral bir ajan olabileceğini göstermektedir. Silmarinin kendisi ve silmarin-sisplatin kombinasyonunun pro-inflamatuvar sitokin düzeylerini azaltması anti-tumoral etkisinin ortaya çıkmasında etkili olabilir. Silmarinin anti-tumoral etki mekanizmalarının daha ileri moleküler çalışmalarla hücre kültürü ve in-vivo hayvan modelleri üzerinde denenerek kanıtlanması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Rainone F. Milk thistle. *Am Fam Physician* 2005;72:1285-1288.
2. Wagner H, Diesel P, Seitz M. The chemistry and analysis of silymarin from Silybum marianum Gaertn. *Arzneimittelforsch* 1974;24:466-471.
3. Davis-Searles PR, Nakanishi Y, Kim NC, Graf TN, Oberlies NH, Wani MC, et al. Milk thistle and prostate cancer: differential effects of pure flavonolignans from Silybum marianum on antiproliferative end points in human prostate carcinoma cells. *Cancer Res* 2005;65:4448-4457. http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-4662
4. Rambaldi A, Jacobs BP, Iaquinto G, Gluud C. Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C liver diseases--a systematic cochrane hepato-biliary group review with meta-analyses of randomized clinical trials. *Am J Gastroenterol* 2005;100(11):2583-91. http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.00262.x
5. Comelli MC, Mengs U, Schneider C, Prosdocimi M. Toward the definition of the mechanism of action of silymarin: activities related to cellular protection from toxic damage induced by chemotherapy. *Integr Cancer Ther* 2007;6(2):120-9. http://dx.doi.org/10.1177/1534735407302349
6. Altun Z, Güneş D, Aktaş S, Erbayraktar Z, Olgun N. Protective Effects of Acetyl-L-Carnitine on Cisplatin

Cytotoxicity and Oxidative Stress in Neuroblastoma. *Neurochemical Research* 2010;35(3):437-443. http://dx.doi.org/10.1007/s11064-009-0076-8
7. Singh RP, Agarwal R. Mechanisms and preclinical efficacy of silibinin in preventing skin cancer. *Eur J Cancer* 2005;41:1969-1979. http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2005.03.033
8. Deep G, Singh RP, Agarwal C, Kroll DJ, Agarwal R. Silymarin and silybinin cause G1 and G2-M cell cycle arrest via distinct circuitries in human prostate cancer PC3 cells: a comparison of flavanone silybinin with flavanolignan mixture silymarin. *Oncogene* 2006;25:1053-1069. http://dx.doi.org/10.1038/sj.onc.1209146
9. Deep G, Agarwal R. Chemopreventive efficacy of silymarin in skin and prostate cancer. *Integr Cancer Ther* 2007;6(2):130-45. http://dx.doi.org/10.1177/1534735407301441
10. Werneke U, Earl J, Seydel C, Horn O, Crichton P, Fannon D. Potential health risk of complementary alternative medicines in cancer patients. *Br J Cancer* 2004;90:408-413. http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6601560
11. Sparreboom A, Cox MC, Acharya MR, Figg WD. Herbal remedies in the United States: potential adverse interactions with anticancer agents. *J Clin Oncol* 2004;22:2489-2503. http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2004.08.182
12. Molassiotis A, Fernadez-Ortega P, Pud D, Ozden G, Scott JA, Panteli V, et al. Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: a European survey. *Ann Oncol* 2005;16:655-663. http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdi110
13. Tyagi AK, Agarwal C, Chan DC, Agarwal R. Synergistic anticancer effects of silibinin with conventional cytotoxic agents doxorubicin, cisplatin and carboplatin against human breast carcinoma MCF-7 and MDA-MB468 cells. *Oncol Rep* 2004;11(2):493-499.
14. von Schonfeld J, Weisbrod B, Muller MK. Silibinin, a plant extract with antioxidant and membrane stabilizing properties, protects exocrine pancreas from cyclosporin A toxicity. *Cell Mol Life Sci* 1997;53(11-12):917-920. http://dx.doi.org/10.1007/s000180050111
15. Sridar C, Goosen TC, Kent UM, Williams JA, Hollenberg PF. Silybin inactivates cytochromes P450 3A4 and 2C9 and inhibits major hepatic glucuronosyltransferases. *Drug Metab Dispos* 2004;32(6):587-594. http://dx.doi.org/10.1124/dmd.32.6.587
16. Milk thistle (Silybum marianum). In: Coates P, Blackman M, Cragg G, et al, eds. Encyclopedia of Dietary Supplements. New York: Marcel Dekker 2005:467-482.
17. Singh RP, Agarwal R. Prostate cancer chemoprevention by silibinin: bench to bedside. *Mol Carcinog* 2006;45:436-442. http://dx.doi.org/10.1002/mc.20223
18. Manna SK, Mukohopadhyay A, Van NT, Aggarwal BB. Silymarin suppresses TNF induced activation of NF-κB, c-Jun N-terminal kinase, and apoptosis. *J Immunol* 1999;161:6800-6809.
19. Yoo HG, Jung SN, Hwang YS. Involvement of NF-κB and caspases in silibinin-induced apoptosis of endothelial cells. *Int J Molec Med* 2004;13:81-86. http://dx.doi.org/10.3892/ijmm.13.1.81
20. Karimi G, Fallah Huseini H, Ramezani M, Tahoonian Z. Protective effect of silybum marianum (l.) gaertn. seeds extract and silymarin against cisplatin-induced acute nephrotoxicity in rats. *J Med Plants* 2005;4:42-45.
21. WenWu J, Lin L, Tsai T. Drug-drug interactions of silymarin on the perspective of pharmacokinetics. *J Ethnopharmacol* 2009;121:185-193. http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2008.10.036
22. Metodiewa D, Koska C. Reactive oxygen species and reactive nitrogen species: relevance to cyto(neuro)toxicity events and neurological disorders. *Neurotox Res* 2000;1:197-233. http://dx.doi.org/10.1007/BF03033290
23. Kren V, Walterova D. Silybin and Silymarin-New effects and applications. *Biomed Papers* 2005;149:29-41. http://dx.doi.org/10.5507/bp.2005.002
24. Chu SC, Chiou HL, Chen PN, Yang SF, Hsieh YS. Silybinin inhibits the invasion of human lung cancer cells via decreased productions of urokinase-plasminogen activator and matrix metalloproteinase-2. *Mol Carcinog* 2004;40:143-149. http://dx.doi.org/10.1002/mc.20018
25. Sakai K, Li Y, Shirakawa T, Kitagawa Y, Hirose G. Induction of major histocompatibility complex class I molecules on human neuroblastoma line cells by a flavoid antioxidant. *Neurosci Lett* 2001;298(2):127-30. http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3940(00)01748-1
26. Chtourou Y, Trabelsi K, Fetoui H, Mkannez G, Kallel H, Zeghal N. Manganese induces oxidative stress, redox state unbalance and disrupts membrane bound ATPases on murine neuroblastoma cells *in vitro*: protective role of silymarin. *Neurochem Res* 2011;36(8):1546-57. http://dx.doi.org/10.1007/s11064-011-0483-5
27. Yousefi M, Ghaffari SH, Soltani BM, Nafissi S, Momeny M, Zekri A, et al. Therapeutic efficacy of silibinin on human neuroblastoma cells: Akt and NF-κB expressions may play an important role in silibinin-induced response. *Neurochem Res* 2012;37(9):2053-63. http://dx.doi.org/10.1007/s11064-012-0827-9
28. Tyagi AK, Agarwal C, Chan DC, Agarwal R. Synergistic anti-cancer effects of silibinin with conventional cytotoxic agents doxorubicin, cisplatin and carboplatin against human breast carcinoma MCF-7 and MDA-MB468 cells. *Oncol Rep* 2004;11(2):493-9. http://dx.doi.org/10.3892/or.11.2.493
29. Neuman MG, Cameron RG, Haber JA, Katz GG, Malkiewicz IM, Shear NH. Inducers of cytochrome P450 2E1 enhance methotrexate-induced hepatocytoxicity. *Clin Biochem* 1999;32:519-536. http://dx.doi.org/10.1016/S0009-9120(99)00052-1
30. Mansour HH, Hafez HF, Fahmy NM. Silymarin modulates cisplatin-induced oxidative stress and hepatotoxicity in rats. *J Biochem Mol Biol* 2006;39:656-661. http://dx.doi.org/10.5483/BMBRep.2006.39.6.656
31. Schumann J, Prockl J, Kiemer AK, Vollmar AM, Bang R, Tiegs G. Silibinin protects mice from T cell-dependent liver injury. *J Hepatol* 2003;39:333-340. http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278(03)00239-3
32. Nazemian F, Karimi GH, Moatamedi M, Charkazi S, Shamsara J, Moohammadpour AH. Effect of Silymarin administration on TNF-α serum concentration in peritoneal dialysis patients. *Phytother Res* 2010;24:1654-1657. http://dx.doi.org/10.1002/ptr.3175
33. Bokemeyer C, Fels LM, Dunn T, Voigt W, Gaedeke J, Schmoll HJ, et al. Silibinin protects against cisplatin-induced nephrotoxicity without compromising cisplatin or ifosfamide anti-tumour activity. *Br J Cancer* 1996;74(12):2036-41. http://dx.doi.org/10.1038/bjc.1996.673
34. Ladas EJ, Cheng B, Hughes D, et al. Milk thistle (Silybum marianum) is associated with reductions in liver function tests (LFTs). Abstract presented at: Society for Integrative Oncology 3rd International Conference; November 9-11, 2006; Boston, Mass.
35. Dhanalakshmi S, Agarwal P, Glode LM, Agarwal R. Silibinin sensitizes human prostate carcinoma DU145 cells to cisplatin- and carboplatin -induced growth inhibition and apoptotic death. *Int J Cancer* 2003;106(5):699-705. http://dx.doi.org/10.1002/ijc.11299
36. Cho SI, Lee JE, Do NY. Protective effect of silymarin against cisplatin-induced ototoxicity. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014;78(3):474-8. http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2013.12.024

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2016; 6(1):46-52
doi:10.5222/buchd.2016.046

Klinik Araştırma

Çocuk hastalarda klasik ve ProSeal laringeal maske (LMA) karşılaştırılması

Comparison of classic, and ProSeal laryngeal mask airways (LMA) in pediatric patients

Gürcan GÜNGÖR, Pervin SUTAŞ BOZKURT, Lale YÜCEYAR

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZ

Amaç: Çocuklarda proseal laringeal maskeyi (PLMA) klasik laringeal maskeye (KLMA) göre yerleştirme özellikleri, kaçak basıncı ve komplikasyonlar açısından karşılaştırmayı hedefledik.
Yöntemler: Etik Kurul onayı ve ailelerinden aydınlatılmış hasta onamları alındıktan sonra günübirlik koşullarda genel anestezi altında kasık bölgesi patolojileri, sünnet, sistoskopi, biyopsi ve göz ameliyatı geçirecek ASA I ve II, 3 aylık-14 yaş arası 203 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastaların randomizasyonu operasyon tarihinde hastane eczanesi ve ameliyat odasında bulunan laringeal maske (LMA) türüne göre yapıldı. Prospektif planlanan çalışmada veriler geriye dönük olarak değerlendirildi. Standart anestezi tekniğinden sonra LMA'lar farklı kıdemlerdeki uzmanlık öğrencisi anestezi doktorları tarafından yerleştirildi. Hemodinamik değişiklikler, ventilasyon sırasında oluşan mide distansiyonu, LMA yerleştirilme süresi, deneme sayısı, yerleştirilme tekniği, kaf basıncı, kafın şişirildiği hava volümü, kaçak sesi varlığı, anestezistin kıdemi ve komplikasyonlar kaydedildi.
Bulgular: 137 olguda PLMA ve 66 olguda KLMA denendiği ve/veya kullanıldığı görüldü, 3 olguda PLMA dört kez denenmesine rağmen, başarısız olundu ve endotrakeal tüp (ETT) yerleştirildi, KLMA grubunda bir hastaya LMA yerleştirilemedi ve entübe edildi.
Maske ile ventilasyon sırasında her iki grupta da olguların yaklaşık %25'inde anestezistler tarafından mide distansiyonuna neden olundu. Birinci denemede KLMA veya PLMA'nın başarıyla yerleştirilme oranı sırasıyla %87,7 ve %87,3 idi. Anestezist deneyimleri, yerleştirme başarı oranı, yerleştirilme süreleri, kaf şişirme volümleri, orofarengeal gaz kaçak basıncı ve operasyon sonrası komplikasyonlar açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.
Sonuç: KLMA ve PLMA'nın birbirlerine üstünlüğü bu seride bulunamamıştır. Anestezistin tecrübeli olduğu yöntemin en uygun seçenek olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Pediatrik anestezi, klasik laringeal maske, proseal laringeal maske, supraglottik hava yolu gereci, anestezist tecrübesi

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to compare the use of proseal laryngeal mask airway (PLMA) with classical laryngeal mask airway (KLMA) in respect to replacement, air leak pressures and complications.
Methods: A total of 203 children aged between 3 months to 14 years with ASA scores of I and II who were scheduled for inguinal surgery, circumcision, , cystoscopy,biopsy or eye surgery were included in the study after approval of ethics committee, and enlightened consent forms from their families were obtained. Randomization of the children was done according to the availability of PLMA or KLMA in the hospital pharmacy, and in the operating room at the time of surgery. This study was prospectively designed and data were retrospectively evaluated. Following application of standard anesthesia technique LMAs were placed by anesthesia residents at different seniority. Hemodynamic changes, gastric distention at ventilation, duration of LMA, volume of air, number of attemps, technique for placement, cuff pressure, air volume in cuff, presence of air leak noise, seniority of the anesthetist, and complications were all recorded.
Results: PLMA and KLMA were attempted and/or used in 137 and 66 children respectively. Placement of PLMA was unsuccessful in 3 cases and KLMA in a case after four attempts and these cases were intubated. Mask ventilation caused gastric distention in 25% of the cases in both groups regardless of the seniority of the anesthesiologists. The success rates at first attempt were 87.7% and 87.3% for KLMA and PLMA groups, respectively. Anesthesiologists experiences, success rates in inserting LMA, duration of placement, cuff air volumes, airleak pressure and complications were not significantly different between groups.
Conclusion: Superiority of one LMA over other could not be found in this series. We conclude that regarding the use of LMA, the best criteria is the experience of the anesthesiologist.

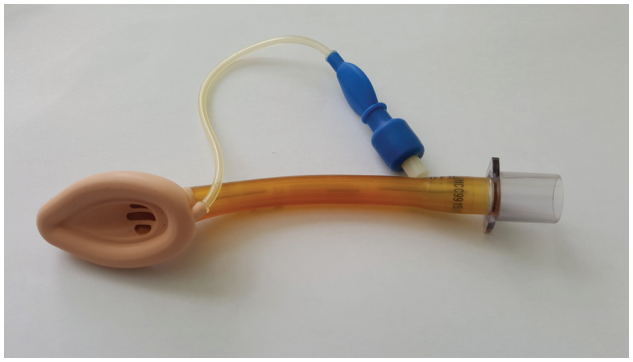
Key words: Pediatric anesthesia, Laryngeal Mask Airway (LMA)-Classic, Laryngeal Mask Airway-Proseal, supraglottic airway devices, experience of an anesthesiologist

Alındığı tarih: 15.01.2016
Kabul tarihi: 27.02.2016

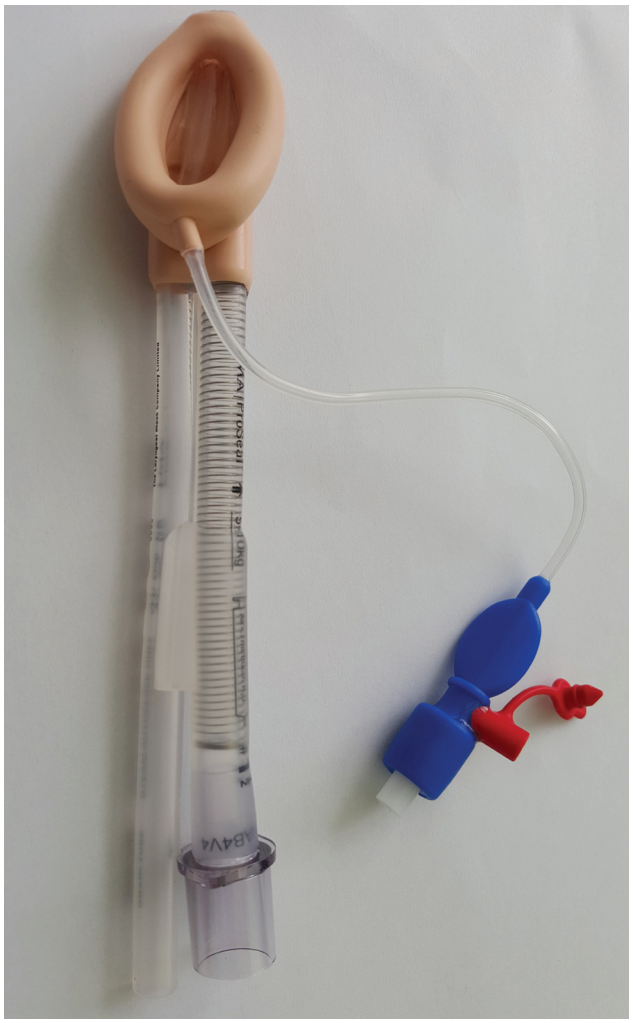
Yazışma adresi: Uzm. Dr. Gürcan Güngör, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul
e-mail: gugungor@yahoo.com

GİRİŞ

1980'li yıllarda üretilen laringeal maske (LMA) kısa süreli cerrahi işlemlerde hava yolu açıklığı sağlamak için kullanılan bir supra glottik hava yolu gerecidir. Çocuklarda klasik laringeal maske (KLMA) pozitif basınçlı ventilasyonda kullanıldığında hava yolu kaçağı ve mideye hava dolması gibi yan etkiler görülmektedir (Şekil 1). Bu istenmeyen etkilerinden dolayı 2000 yılında proseal laringeal maske (PLMA) üretilmiştir (Şekil 2). PLMA'da daha büyük ve kama şeklinde kaf, drenaj tüpü ve ısırma bloğu vardır. Bu kaf yardımıyla yüksek basınçlarda hava kaçağı önlenerek iyi ventilasyon sağlanmıştır. PLMA yapısındaki drenaj tüpü ile mide içeriği aspire edilmesi önlenir ve mide sondası takılarak mide boşaltılır [1]. Bu özellikleri ile PLMA, KLMA'ya önemli üstünlük sağlamaktadır. Kullanılan LMA numaraları hastanın vücut ağırlığına göre değişmektedir. Hasta ağırlığına göre yerleştirilen LMA numaraları Tablo 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Klasik Laringeal maske (KLMA).



Şekil 2. Proseal Laringeal maske (PLMA).

Bu çalışmanın hipotezi PLMA'nın KLMA'ya göre yerleştirme özellikleri, kaçak basıncı, hemodinamik veriler ve yan etkiler açısından üstünlüklerini ortaya koymaktır.

Tablo 1. Hasta ağırlığına göre yerleştirilen LMA numaraları.

LMA numarası	Hasta ağırlığı (kg)
1	Yenidoğan 2-5 kg
1½	Infant 5-10 kg
2	Çocuk 10-20 kg
2½	Çocuk 20-30 kg
3	Çocuk 30-50 kg

LMA= Laringeal maske

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, 25920 sayılı Fakülte Etik Kurul onayı ve ailelerinden aydınlatılmış hasta onamları alındıktan sonra ve "Helsinki Anlaşması"nda belirlenen kriterlere uygun şekilde günübirlik koşullarda kasık bölgesi patolojileri, sünnet, sistoskopi, biyopsi ve göz ameliyatı geçiren ASA sınıflaması I ve II (ASA -American Society of Anesthesiologists- Amerikan Anestezistler Derneği), toplam 203 çocuk hasta (15 yaş altı) üzerinde planlandı. Standart anestezi yönteminden sonra olgulara vücut ağırlıklarına uygun KLMA (n=66) ve PLMA (n=137) farklı kıdemlerdeki uzmanlık öğrencisi anestezi doktorları tarafından yerleştirildi.

Operasyon öncesi aydınlatılmış hasta onamı olmayan, aspirasyon riski olan, acil cerrahi, astım, üst solunum yolu enfeksiyonu, zor hava yolu, kullanılacak ilaçlara alerjisi olan ve midesi dolu olan çocuklar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların randomizasyonu operasyon tarihinde hastane eczanesi ve ameliyat odasında bulunan LMA türüne göre yapıldı. Prospektif planlanan çalışmada, veriler geriye dönük olarak değerlendirildi. Olguların 137'sine PLMA ve 66'sına KLMA denendiği ve/veya kullanıldığı görüldü ve gruplar buna göre tanımlandı. Grup I (n=66) KLMA (Klasik LMA) Grup II (n=137) PLMA (Proseal LMA) olarak iki gruba ayrıldı. Üç olguda PLMA dört kez denenmesine rağmen, başarısız oldu ve endotrakeal tüp (ETT) yerleştirildi, KLMA grubunda bir hastaya LMA yerleştirilemedi ve hasta ETT ile entübe edildi.

Ameliyattan önceki gece aç bırakılan çocuklar ameliyathaneye alındıktan sonra 0,4-0,5 mg/kg per oral veya 0,03 mg/kg intravenöz (i.v) bolus midazolam ile premedikasyon sağlandı. Ameliyat odasında elektrokardiyografi (EKG), non invaziv kan basıncı, oksijen satürasyonu (SpO_2) monitörizasyonu uygulandı. Hemodinamik değişimler kaydedildi, kontrole göre %20'den fazla sapmalar klinik bulgu olarak (bradikardi, taşikardi, hipotansiyon, hipertansiyon) değerlendirildi. Damar yolu açılabilen çocuklara 2 mg/kg i.v bolus propofol ile indüksiyon sağlandı. Damar yolu açılamayan hastalara %50 oksijen hava karışımı içinde %8 sevofluran ile indüksiyon yapıldı ve damar yolu açıldı. 0,5 μgr/kg/saat remifentanil infüzyonu başlandı ve 0,25 mg/kg atrakurium besilat iv bolus verildikten sonra maske ile ventilasyon sağlandı. Ventilasyon sırasında oluşan mide distansiyonu kaydedildi. Vücut ağırlıklarına uygun olarak KLMA veya PLMA uygulayıcının bildiği tekniğe göre a) işaret parmağı kullanılarak, b) kaf hafif şişirilerek, c) aplikatör yardımı veya d) airway yerleştirilmesi gibi değişik dört yöntemle farklı kıdemlerdeki uzmanlık öğrencisi anestezi hekimleri tarafından yerleştirildi. LMA'nın kafı üzerinde belirtilen hacimde hava verilerek şişirildi. Kaf basıncı 35 cmH_2O'da tutuldu (Mallincrodt Medical Athlone, Ireland).

PLMA grubunda drenaj kanalından gastrik tüp yerleştirilip ameliyat öncesi ve sonrası aspire edilen mide sıvısı miktarı ölçüldü ve kaydedildi. LMA'nın yerleştirilmesi ile ilk end tidal karbondioksit ($ETCO_2$) trasesinin izlenmesi arasındaki süre yerleştirme süresi olarak kaydedildi. LMA yerleştirilmesi için deneme sayısı kaydedildi, dört kez denemeye rağmen, yerleştirilemeyen LMA'lar başarısız kabul edildi ve ETT yerleştirildi. Kapnografide $ETCO_2$ trasesi görülmesi ile göğüs hareketlerinin izlenmesi ve stridor duyulmaması başarılı yerleştirilme kriteri olarak belirlendi.

Çocukların demografik ve preoperatif özellikleri, açlık süresi, maske ile ventilasyonda batın distansiyonu varlığı, LMA'nın kaçıncı denemede yerleştirildiği, süresi, yerleştirme tekniği, bu sıradaki komplikasyonlar, anestezistin kıdemi, kafın şişirildiği hava volümü, kaf basıncı, kaçak sesi varlığı ve çıkartılma sırasındaki komplikasyonlar kaydedildi. Yerleştirme sırasındaki öksürük, laringospazm, stridor, desatürasyon (SaO_2<%91) komplikasyon olarak kabul edildi. LMA yerleştirildikten sonra kaçak basıncı yarı kapalı dolanımlı devrede ekspirasyon valvi tam kapatıldıktan ve 3 lt sabit taze gaz akımı sağlandığında ulaşılan maksimum hava yolu basıncı izlendi ve ağız içinden hava kaçağı olduğu andaki hava yolu basıncı kaçak basıncı olarak belirlendi.

Operasyon sırasında kan basıncı, kalp atım hızı, kandaki oksijen satürasyonu (SpO_2), $ETCO_2$ değerleri her 5 dk.'da bir izlendi. Kan basıncında %20'den fazla değişiklik, SpO_2'de %4'ten fazla azalma ve $ETCO_2$'de 4 mmHg den fazla değişiklik anormal kabul edildi ve kaydedildi. Anestezi idamesinde %1-2 sevofluran %50 O_2-hava karışımı içinde ve 0,5 μg/kg/saat remifentanil infüzyonu kullanıldı, mekanik ventilasyon uygulandı. Cerrahi işlemin sonunda remifentanil infüzyonu ve sevofluran sonlandırıldı. Remifentanil infüzyonu kesilmesi ile LMA çıkarılması arasındaki süre, spontan solunum başlama süresi ve spontan göz açma süresi kaydedildi.

Operasyon sonunda yeterli spontan solunumu olan çocuklarda KLMA ve PLMA'nın kafı indirilerek çıkarıldı, çıkarılma sonrasında öksürük, laringos-

pazm, stridor, desatürasyon gibi komplikasyonlar kaydedildi. LMA çıkarılırken zorluk kriteri olarak belirlenen LMA'yı ısırma ve hava yolu reaksiyon şiddeti kaydedildi. KLMA ile PLMA çıkarıldığında üzerinde kan görülmesi kaydedildi. LMA çıkarıldıktan sonra bulantı-kusma ve ajitasyon olup olmadığı kaydedildi.

Örnekleme sayısını belirlemede ilk denemede LMA'nın yerleştirilme insidansına göre gruplar arasında %10 fark klinik anlamlı olarak düşünüldü. Tip I hata 0,05 ve güç 0,9 öngörülerek her bir grupta en az 60 hasta olması geretiği hesaplandı. Gruplar arası karşılaştırmalarda parametrik veriler Student t testi ile ve parametrik olmayan veriler ki-kare testi ile istatistiksel olarak irdelendi. P<0.05 anlamlı kabul edildi. İstatistik analizler Graph Pad Instant version 3.10, (32 bit for windows, Graph Pad Software Inc.) kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Olguların yaşları 3 ay-14 yıl arasında ve vücut ağırlıkları 4,5-64 kg arasında değişmekteydi. Yaş, ağırlık ve cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 2). Uygulanan operasyon türleri ve bu sırada hasta pozisyonları karşılaştırıldığında sünnet ve sistoskopi grupları hariç gruplar arasında fark yoktu (p>0,05) (Tablo 3). Tüm hastalara ameliyat öncesinde katı gıdalar için 6 saat aç kalması bildirildiği hâlde PLMA grubunda açlık süresinin (9,7+3,5 saat) KLMA grubuna göre (8,3+2,8 saat) daha uzun olduğu görüldü (p<0,05).

Maske ile ventilasyon sırasında KLMA grubunda 18 (%27), PLMA grubunda 35 (%25,5) olguda mide distansiyonu oldu (p>0.05) (Tablo 4). KLMA grubunda yerleştirme sırasında 4 hastada hareket gözlenirken (%6), 1 olguda desatürasyon gelişti (%1,5), PLMA grubunda hareket insidensi 12 (%8,7) ve desatürasyon ise 6 hastada gözlendi (%4,3) (p>0.05). Yerleştirme sırasında KLMA'da 8 hastada (%12), PLMA'da 10 hastada bradikardi izlendi (%7,2) (p>0,05).

KLMA grubunda 1 hastaya, PLMA grubunda 3

Tablo 2. Demografik veriler ve yerleştirilen LMA numaralarının gruplara göre dağılımı.

	KLMA	PLMA	p
Hasta sayısı	66	137	0,9
Yaş	5,8±3,8	5,8±3,7	0,37
Cinsiyet (E/K)	54/12	104/33	0,19
Kilo (kg)	21,8±12,6	19,6±9,5	
Kullanılan LMA numaraları			
1: 1½:2: 2½:3	1:2:26:26:11	1:8:64:55:9	

LMA=Laringeal maske, KLMA=Klasik laringeal maske, PLMA=ProSeal laringeal maske

Tablo 3. Operasyon türünün gruplara göre dağılımı.

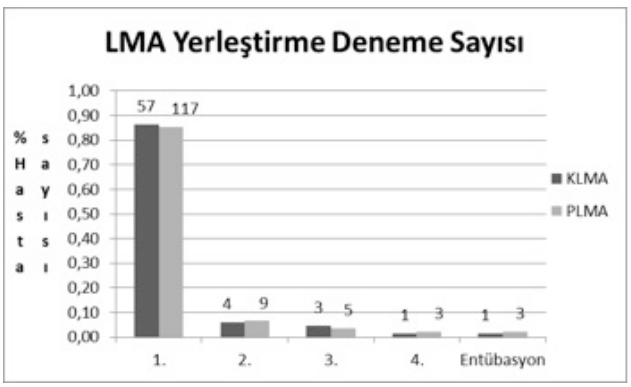
Operasyon türü	KLMA Grup (n=66)	PLMA Grup (n=137)	p
Göz	16	48	0,164
Sünnet	7	40	0,0057
İnguinal herni	8	17	0,95
Sistoskopi	34	25	0,0001
Rektal biyopsi	1	6	0,52

KLMA=Klasik laringeal maske, PLMA=ProSeal laringeal maske

Tablo 4. Maske ile ventilasyonda mide distansiyonu ile anestezist kıdemi arasındaki ilişki.

	KLMA	PLMA	p
Maske ile mide distansiyonu (total)	18/65(%28)	35/134(%26)	0,9
	Kıdemli/Kıdemsiz Anestezist	Kıdemli/Kıdemsiz Anestezist	
Az şiddetli	6/4	17/14	0,77
Orta şiddetli	2/3	2/2	0,76
Çok şiddetli	1/2	-	

KLMA= Klasik laringeal maske, PLMA= ProSeal laringeal maske



**Sütunlar üzerindeki rakamlar hasta sayısını göstermektedir.*

Grafik 1. Laringeal maske (LMA) deneme ve endotrakeal tüp (ETT) yerleştirme sayısının gruplara göre dağılımı.

hastaya LMA yerleştirilememiş ve entübe edilmiştir. LMA başarıyla yerleştirilenlerde KLMA grubunda 34 çocuğa (%52,3), PLMA grubunda 63 çocuğa (%47) LMA asistanlık süresi 0-2 yıl arasında değişen kıdemsiz anestezistler tarafından yerleştirildi. KLMA 24 çocukta kaf şişirilerek (%36,4), 27 çocukta işaret parmağı tekniği (%41), 14 çocukta airway gibi yerleştirildi (%21). PLMA sıklıkla aplikatör n=75 ile yerleştirildi (%54,7), işaret parmağı tekniği ile 22 (%16), kaf şişirilerek yerleştirme tekniği ile 37 çocukta uygulandı (%27). KLMA yerleştirilen hastaların 57'sinde birinci denemede (%86,4), 4'ünde ikinci denemede (%6); PLMA yerleştirilen hastaların 117'sinde birinci denemede (%85,4), 9'unda ikinci denemede başarılı olundu (%6,56). İki grup arasında yerleştirme başarı oranlarında, yerleştirme süreleri ve kaf şişirme volümleri açısından fark bulunmadı (p=0,4) (Grafik 1, Tablo 5). Operasyon süresince KLMA grubunda $ETCO_2$ 37,5±8,6 mmHg, PLMA grubunda $ETCO_2$ 36,8±8,2 mmHg ölçülmüştür. KLMA grubunda orofarengeal gaz kaçak basıncı 25±7 cmH_2O, PLMA grubunda 25,4±12,9 cmH_2O bulundu. KLMA grubunda olguların 8'inde hafif (%12), 4'ünde orta şiddette kaçak sesi olmuş (%6), PLMA grubunda olguların 31'inde hafif (%23), 6'sında orta (%4), 2'sinde ise yüksek şiddette kaçak sesi tespit edilmiştir (%1). Bu özellikler açısından gruplar arasında fark bulunmadı (p>0,05). Remifentanil infüzyonu kesildikten sonra LMA çıkarılma zamanı, spontan solunum başlama süresi ve spontan göz açma süreleri açısından gruplar arasında fark yoktu. LMA çıkarılmasında zorluk kriteri olarak LMA'yı ısırma ve hava yolu reaksiyon şiddeti açısından gruplar arasında fark bulunmadı (Tablo 6).

Yüksek volümlü ventilasyonda kaçak oranlarının irdelenmesi için Tidal Volüm (TV), 1,5xTV ve 2xTV'deki ventilasyonda kaçak volümü kaydedildi. İki grup arasında 2xTV kaçak oranında anlamlı fark bulundu (p<0,0145) (Tablo 7).

Operasyon sonrası bulantı, kusma ve ajitasyon görülmesinde iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p>0,05). PLMA grubunda ekstübasyon sonrası 9 (%6,5) olguda desatürasyon görüldü. Bu

Tablo 5. LMA yerleştirme tekniği, yerleştiren kişi kıdemi, deneme sayısı, entübasyon deneme sayısı, yerleştirilme süresi ve kaf şişirme volümünün gruplara göre dağılımı.

LMA yerleştirme tekniği	**KLMA Grup (n=65)**	**PLMA Grup (n=134)**	**p**
İşaret parmağı yardımı	27	22	
Kafı şişirilerek	24	37	
Aplikatörle	-	75	
Airway gibi döndürülerek	14	-	
Yerleştiren kişi kıdemi	**KLMA Grup (n=65)**	**PLMA Grup (n=134)**	0,13
4 yıl ve üstü	28 (%43)	55 (%41)	
3 yıl	3 (%4,6)	16 (%11,9)	
2 yıl ve altı	34 (%52,3)	63 (%47)	
Deneme sayısı	**KLMA Grup (n=66)**	**PLMA Grup (n=137)**	0,4
1	57 (%86,4)	117 (%85,4)	
2	4 (%6)	9 (%6,56)	
3	3	5	
4	1	3	
Başarısız-ETT yerleştirilen	1 (No:2,5)	3 (No:2 (iki adet) ve 2,5)	
LMA yerleştirilme süresi (sn)	23,6±28,9	28,7±61,7	0,9
Kaf şişirme volümü (ml)	9,2±5,5	8,8±4,3	0,6

LMA=Laringeal maske, KLMA=Klasik laringeal maske, PLMA=ProSeal laringeal maske, ETT=Endotrakeal tüp

Tablo 6. Solunum parametreleri, uyanma ve LMA çıkarılma özelliklerinin gruplara göre dağılımı.

	KLMA	**PLMA**	**p**
$ETCO_2$ (mmHg)	37,5±8,6	36,8±8,2	0,59
Gaz kaçak basıncı (cmH_2O)	25±7	25,4±12,9	0,82
LMA çıkartılma zamanı (sn)	6,6±3,7	6,8±7	0,84
Spontan solunum başlama süresi (sn)	7,6±4,1	7,4±7,5	0,85
Spontan göz açma süresi (sn)	8,3±3,2	9,5±8,1	0,28
LMA çıkarılırken zorluk			
Hafif/kuvvetli ısırma	7/2	10/1	0,17
Hava yolu reaksiyonu			
Hafif/şiddetli	2/1	5/3	0,98

ETCO2=End tidal karbondioksit, LMA=Laringeal maske , KLMA=Klasik laringeal maske, PLMA=ProSeal laringeal maske

Tablo 7. Tidal volüm (TV), 1.5xTV ve 2xTV volümlerdeki ventilasyonda inspirium-ekspirium arası kaçak volümleri.

	KLMA	**PLMA**	**p**
	İnspirium-ekspirium arası kaçak volüm (ml)		
1xTV (ml)	3,3±5,6	6,1±9,5	0,18
1.5XTV (ml)	5,6±10,5	6,7±11,1	0,1
2XTV (ml)	15,1±16,5	10,9±16,7	0,0145

grupta operasyon başlangıcı aspire edilen mide sıvısı miktarı 3.3±7.7 ml, operasyon sonrası 2.6±5.3 ml olmuştur. PLMA grubunda 14 olguda mide tüpü özofagus drenaj kanalından geçirilememiştir (%10). KLMA ve PLMA çıkarıldığında hiçbir grupta LMA üzerinde kan görülmedi.

TARTIŞMA

Her iki LMA türünün günümüzde kullanımı mevcuttur. PLMA'nın KLMA'ya göre artmış gaz kaçak basıncına sahip olması, aspirasyona karşı daha iyi koruma sağlaması gibi üstünlükleri belirtilse de her iki grup arasında bir fark bulamadık.

Çalışmamızda 3 ay-14 yaş arası hasta grubunda KLMA ve PLMA'ların yaklaşık yarısı iki yıl ve alt kıdemdeki uzmanlık öğrencisi anestezi doktorları tarafından yerleştirildi (%52,3 ve %47) . Buna rağmen, toplam LMA yerleştirilmesi %92 oranında ilk iki denemede başarılı olduğu görüldü. KLMA yerleştirilen hastaların 57'sinde birinci denemede (%86,4), 4'üne ikinci denemede (%6); PLMA yerleştirilen hastaların 117'sine birinci denemede (%85,4), 9'una ikinci denemede başarıyla uygulanmıştır (%6,56). LMA yerleştirme süreleri KLMA ve PLMA gruplarında farklı bulunmadı. Bağuş ve ark. [2] ile Lardner ve ark. [3] çocuklarda yerleştirme sürelerini her iki grup arasında çalışmamızdaki gibi benzer bulmuşlardır. Her iki çalışmada bizden farklı olarak LMA'ları aynı deneyimli anestezistler tarafından yerleştirilmiş olmasıdır. Çalışmamızdaki başarıda midazolam, remifentanil, propofol ve sevofluranın yanısıra düşük doz nöromusküler bloker eklenmesi ile daha derin anestezi altında ve reflekslerin baskılandığı durumda hareketsizken yerleştirilmesi ile tecrübe eksikliğine rağmen anestezi asistanlarının daha rahat LMA yerleştirdiğini düşünmekteyiz. Shimbori ve ark. [4] 60 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada, kas gevşetici kullanmadan ilk uygulamada %80 ve %90 oranında yerleştirme başarısı elde etmişlerdir. Bu başarıda PLMA'nın arka kafının olmaması ve kaf söndürüldüğünde oluşan kıvrımın yerleştirmede kolaylık sağladığı ayrıca değişik yerleştirme tekniklerinin de bu sonuçta etkili olduğunu düşünmektedirler. Bağuş ve ark. [2] ilk denemede başarı oranlarını PLMA grubunda %100, KLMA grubunda ise %94 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada, bizden farklı olarak LMA'lar aynı düzeyde anestezistler tarafından yerleştirilmiştir. Bu yazarlar KLMA ve PLMA'da yerleştirme kolaylığı açısından da iki grup arasında bir fark bulamamıştır.

Farklı araştırmacıların çalışmalarında çalışmamızda da olduğu gibi gaz kaçak basınçlarında bir fark bulunamamıştır [2,3,4]. Goldmann ve ark. [5] göre istatiksel olarak fark olmasa da PLMA'da artmış kaçak basıncı mekanik ventilasyonda kolaylık sağlamaktadır [6]. Çalışmamızda, yüksek tidal volümle ventilasyonda PLMA'ya göre KLMA'da inspiryum ile ekspiryum arasındaki kaçak volüm artış miktarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu için KLMA'nın yerleştirildikten sonra yerinden oynama riski olabileceğini düşünmekteyiz.

Ameliyat öncesinde hastalara 6 saat açlık önerilmesine rağmen, çok daha uzun süre aç kaldıkları görülmüştür. Mide sondası yerleştirilen PLMA hastalarında sondanın aspirasyonu ile dışarı alınan mide sıvısının da çok az olduğu görülmüştür. Proseal LMA mide tüpü geçişine olanak tanıyan drenaj kanalına sahip olduğu için daha geniş kullanım alanı bulmakta ve mide dekompresyonu gerektiren cerrahi işlemlerde daha rahat kullanılmaktadır [4,7]. Çalışmamızda PLMA grubunda 14 hasta hariç tüm hastalara mide tüpü yerleştirilmiştir. Çalışmamızda mide tüpü yerleştirme başarı oranı %90 olup, diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur [8]. Mide tüpü yerleştirilemeyen olguların ortak özellikleri hipertrofik tonsillerinin varlığı idi. Mide tüpü yerleştirilmesi maske ile ventilasyon sırasında oluşan mide distansiyonunda havanın mideden boşaltılmasında kolaylık sağlamıştır. Mide distansiyonunun bulantı ve kusmayı tetiklemesi olağandır. Hasta maske ile ventile edilirken mideye hava kaçışı ile sfinkter açılır ve reflü riski artar. Bu durum operasyon sırasında ve sonrasında hastanın kusmasına neden olur. PLMA'larda bulunan drenaj tüpü ile mide içeriği aspire edilmesi önlenir ve mide sondası yerleştirilerek mide boşaltılır [9]. Natalini ve ark. [1] çalışmasında da belirtildiği gibi PLMA'lar drenaj

tüpünün olması ile mide içeriğinin bypas edilmesinde güvenli bir hava yolu aracı olarak öne çıkmaktadır. Mide sondası yerleştirme olanağı olmayan KLMA grubu ile mide dekompresyonuna olanak sağlayan PLMA grubu arasında bulantı ve kusma insidansı açısından anlamlı fark bulamadık. Bu nedenle bulantı kusmanın önlenmesinde mide dekompresyonunun önemini vurgulayan çalışmalarla elde edilen bulgular çelişki oluşturmaktadır [10]. Bulantı ve kusma görülmesinde operasyon türü, kişisel özellikler gibi diğer faktörlerin daha önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Goldman ve ark. [5] LMA yerleştirildikten sonra oskültasyonla saptadıkları mideye gaz kaçağının PLMA grubuna göre KLMA'da daha fazla olduğunu bildirmişlerdir [6]. Lardner ve ark. [3] ise iki grup arasında bir fark bulamamıştır, bu çalışmada da çalışmamız gibi LMA yerleştirirken nöromusküler bloker kullanılmıştır. Çalışmamızda mide distansiyonu sorunu özellikle indüksiyonda maske ile manuel ventilasyon sırasında ortaya çıkmıştır. LMA yerleştirildikten sonra epigastriumda şişkinlik artışı görülmemiştir.

Her iki LMA çeşidinin çıkartılma kolaylığı ve hava yolu reaksiyonları açısından birbiri üzerine üstünlüğü görülmemiş, kaçak basınçlarının da benzerliği nedeniyle mukoza üzerine basıları da benzer bulunmuştur. Kısa etkili anestezik ajanların kullanılması hızlı derlenme sağlamaktadır. Kısa sürede ve komplikasyonsuz olarak her iki LMA'nın çıkartılabilmesi özellikle hasta sayısı yüksek günübirlik cerrahi merkezlerinde avantaj sağlamaktadır.

SONUÇ

PLMA'nın KLMA'ya göre artmış gaz kaçak basıncına sahip olması, aspirasyona karşı daha iyi koruma sağlaması gibi üstünlükleri belirtilse de çalışmamızda her iki grup arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık. Anestezistin kullanmaya alışkın olduğu ve bildiği yöntemin en iyisi olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Natalini G, Lanza G, Rosano A, Dell'Agnolo P, Bernardini A. Standard Laryngeal Mask Airway and LMA-ProSeal during laparoscopic surgery. *J Clin Anesth* 2003;15(6):428-32. http://dx.doi.org/10.1016/S0952-8180(03)00085-0
2. Bağuş F, Yıldız TŞ, Solak M, Toker K. Pediyatrik Hastalarda Klasik ve Proseal LMA'nın Etkinliklerinin Karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Der* 2011;39(6):311-317.
3. Lardner DR, Cox RG, Ewen A, Dickinson D. Comparison of laryngeal mask airway (LMA)- Proseal and the LMA-Classic in ventilated children receiving neuromuscular blockade. *Can J Anaesth* 2008;55(1):29-35. http://dx.doi.org/10.1007/BF03017594
4. Shimbori H, Ono K, Miwa T, Morimura N, Noguchi M, Hiroki K. Comparison of the LMA-ProSeal and LMA-Classic in children. *Br J Anaesth* 2004;93(4):528-31. http://dx.doi.org/10.1093/bja/aeh238
5. Goldmann K, Jakob C. A randomized crossover comparison of the size 2 1/2 laryngeal mask airway ProSeal versus laryngeal mask airway-Classic in pediatric patients. *Anesth Analg* 2005;100(6):1605-10. http://dx.doi.org/10.1213/01.ANE.0000152640.25078.90
6. Goldmann K, Roettger C, Wulf H. The size 1(1/2) ProSeal laryngeal mask airway in infants: a randomized, crossover investigation with the Classic laryngeal mask airway. *Anesth Analg* 2006;102(2):405-10. http://dx.doi.org/10.1213/01.ane.0000194300.56739.1a
7. Ali A, Türkmen A, Kaya M, Cantürk S, Altan A. Kısa Süreli Cerrahi Girişimlerde Supreme LMA, Proseal LMA ve Cobra PLA'nın Erişkin Hastalarda Karşılaştırılması. *Turk J Anaesth Reanim* 2013;41:70-4.
8. Keller C, Brimacombe J, Kleinsasser A, Loeckinger A. Does the ProSeal laryngeal mask airway prevent aspiration of regurgitated fluid? *Anesth Analg* 2000;91(4):1017-20. http://dx.doi.org/10.1097/00000539-200010000-00046
9. Begeç Z, Erdoğan MA,Yücel A, Özgül Ü, Gülhaş N, Ersoy MÖ. Çocuklarda ProSeal Laringeal Maske: 428 Olgunun Geriye Dönük İncelenmesi. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2011;18(4):248-51.
10. Altıntaş F, Öztürkmen CA, Bozkurt P, Kaya G. Çocuklarda postoperatif bulantı kusmaya metoklopramid, ondansetron ve mide aspirasyonunun etkisi. *Göztepe Dergisi* 2000;15:72-76.

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2016; 6(1):53-58
doi:10.5222/buchd.2016.053

Klinik Araştırma

Evaluation of endothelial function and platelet activation in dyslipidemic children

Dislipidemik çocuklarda endotelyal fonksiyon ve trombosit aktivasyonunun değerlendirilmesi

Sema KALKAN UÇAR[1], Yasemin DELEN AKÇAY[2], Turan KOLOĞLU[2], Ertürk LEVENT[1], Eser Yıldırım SÖZMEN[2], Mahmut ÇOKER[1]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to determine the parameters of endothelial function and platelet activation in children with familial hypercholesterolemia by measuring plasma homocysteine, asymmetrical dimethyl arginine (ADMA), nitrotyrosine and P-selectin levels.
Methods: Thirty-five heterozygous familial hypercholesterolemic patients on statin therapy, 10 homozygous familial hypercholesterolemic patients treated by LDL apheresis and lipid-lowering drugs, and 25 healthy children, all aged between 2 to 16 years were enrolled in this study. Echocardiography was performed and intima-media thickness (IMT), and endothelium-dependent vasodilation parameters were evaluated. LDL apheresis was performed by adsorption method using double-membrane filtration technique. Plasma nitrotyrosine, homocysteine, P-selectin and ADMA levels were determined with an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using a commercial kit.
Results: Plasma homocysteine (p=0.000), ADMA (p=0.005), nitrotyrosine (p=0.808), p-selectin (p=0.466) levels were lowest in the LDL apheresis group. A positive correlation was detected between homocysteine and intima/media thickness (r=0.334, p=0.043). Showed that LDL apheresis therapy might decrease plasma levels of homocysteine, ADMA, and nitrotyrosine, and might eventually play an important role in the improvement of endothelial dysfunction and platelet activity.
Conclusion: Our data showed that at post-LDL apheresis status the homozygous hyperlipidemic children have lower levels of homocysteine, ADMA, and nitrotyrosine, compared with the heterozygous hyperlipidemic children.

Key words: Children, homozygous/heterozygous familial hypercholesterolemia, homocysteine, asymmetrical dimethyl arginin (ADMA), nitrotyrosine

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada ailesel hiperlipidemi tanılı çocuklarda plazma homosistein, asimetrik dimetil arjinin, nitrotirozin ve p-selektin üzerinden endoteliyal fonksiyon ve trombosit aktivasyonunu plazma homosistein, asimetrik dimetil arjinin, nitrotirozin ve p-selektin aracılığı ile değerlendirmek amaçlandı.
Yöntemler: Çalışmaya 2-16 yaş arası, statin kullanan 35 ailesel heterozigot hiperlipidemik hasta, LDL-ferez uygulanan 10 homozigot hiperlipidemik hasta ve 25 sağlıklı çocuk katılmıştır. "İntima-media" kalınlığı, endotelium bağımlı vazodilatasyon göstergeleri ekokardiyografi aracılığı ile değerlendirilmiştir. LDL-aferez işleminde absorpsiyon yöntemine dayalı çift membran tekniği kullanılmıştır. Plazma nitrotirozin, homosistein, asimetrik dimetil arjinin, ve p-selektin düzeyleri ELISA yöntemi ile bakılmıştır.
Bulgular: Çalışmamızda, plazma homosistein düzeyi (p=0,000), ADMA (p=0.005), nitrotirozin (p=0.808), p-selektin (p=0.466) LDL-ferez olan uygulanan grupta en düşük bulunmuştur. Plazma homosistein ve "intima/media" kalınlığı arasında (r=0.334, p=0.043) pozitif korelasyon saptanmıştır. Çalışmamızda, LDL-ferez olan grupta plazma homosistein, ADMA ve nitrotirozin düzeyleri anlamlı düşük bulunmuş olup, endotaliyal disfonksiyon ve platelet aktivasyonun iyileştirilmesinde önemli bir role sahip olabileceği düşünülmüştür.
Sonuç: Bu çalışmada, homozigot hiperlipidemi grubunun LDL-ferez sonrası homosistein, ADMA, ve nitrotirozin seviyeleri heterozigot hiperlipidemik çocuklara göre anlamlı oranda düşük saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Çocuklar, ailesel homozigot/heterozigot hiperlipidemi, homosistein, asimetrik dimetil arjinin (ADMA), nitrotirozin

Alındığı tarih: 08.01.2016
Kabul tarihi: 03.02.2016

Yazışma adresi: Doç. Dr. Sema Kalkan Uçar, Ege Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Bornova-35100-İzmir
e-mail: semakalkan@hotmail.com

INTRODUCTION

Familial hypercholesterolemia (FH) is an autosomal dominant disorder characterized by elevated low-density lipoprotein cholesterol levels caused by defects in the gene encoding LDL receptor [1]. LDL-apheresis in combination with lipid-lowering drugs is the most effective treatment, which may reduce LDL-cholesterol levels by more than 70% in homozygous FH patients; however heterozygous patients are treated with lipid-lowering drugs [1]. Several studies have shown that high levels of serum lipids may cause endothelial dysfunction which is recognized as the first step of the arterial wall modifications that would initiate and support the development of an atherosclerotic lesion [2-4].

Recently, a wide variety of cytokines and soluble adhesion molecules such as selectins, intercellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1 have been associated with atherosclerotic disease. The inflammatory response correlated with hypercholesterolemia may involve intrinsic cells of the artery wall, and circulating cells, such as platelets, as well. The contribution of platelets to the process of atherosclerosis is correlated with the secretion of different biologically active substances [5].

Hyperhomocysteinemia tends to appear as a laboratory finding in cases with peripheral, cerebral and coronary artery diseases and venous thrombosis, as well. In several studies, hyperhomocysteinemia was shown as an independent risk factor of vascular diseases. Hyperhomocysteinemia may lead to endothelial damage, and related diseases. Vascular toxicity of homocysteine may occur due to various factors [6,7].

Activating platelets and increasing serum asymmetrical dimethylarginine (ADMA) levels are among the mechanisms of homocysteine in causing or accelerating atherosclerosis. ADMA, is considered as one of the risk factors for atherosclerosis, and acts as an inhibitor of nitric oxide synthesis, therefore it can lead to vasospasm and endothelial dysfunction [8].

Nitrotyrosine is a commonly known marker for peroxynitrite synthesis detected in both normal and diseased tissues. Nitrotyrosine antibodies unergo nitration in human atherosclerosis, myocardial ischemia, septic and distressed lung, inflammatory bowel disease, and amyotrophic lateral sclerosis [9]. P-selectin, is an indicator reflecting platelet activation and endothelial cell functions in conditions like hyperlipidemia and endothelial damage.

Although, recent studies have been conducted on the effects of LDL apheresis, the effects of this method on the parameters in relation with endothelial function and platelet activation such as homocysteine, ADMA, nitrotyrosine and p-selectin have not been investigated yet.

The aim of the present study was to investigate the endothelial variables (homocysteine, ADMA, nitrotyrosine and p-selectin) in homozygous FH patients at post-apheresis status as compared with age- and gender-matched heterozygous FH patients who are on lipid-lowering drug therapy and healthy subjects.

MATERIALS and METHODS

Thirty-five consecutive patients with heterozygous FH (Group 1) and ten with homozygous FH undergoing LDL apheresis (Group 2), aged between 2 to 16 years, were enrolled in this study. Healthy subjects (n=25; age range 2-16) served as healthy controls (Group 3).

All patients with homozygous FH were initially treated with concomitant diet (saturated fat below 7-10% of energy intake, cholesterol below 200 mg/day) and oral drug therapy (HMG-CoA reductase inhibitors, atorvastatin 20-40 mg/day for patients younger than 6 years; and 40-80 mg/day for patients older than 6 years plus ezetimib at a dose of 10 mg/day). Low-dose anticoagulant therapy (salicylic acid at cardiologic doses) was administrated during ongoing surveillance of cardiovascular disease. According to the hematological parameters and electrolyte levels, oral iron or calcium was supplemented to protect the patients from iron deficiency anemia and hypocalcaemia. All homozygous FH patients underwent LDL-apheresis on two or three-weekly basis. Heterozygous patients were on diet (saturated fat below 7-10% of energy intake, cholesterol below 200 mg/day) and oral drug therapy (HMG-CoA reductase inhibitors, atorvastatin 20-40 mg/day).

Physical examinations of all the participants were performed in Pediatric Metabolic Diseases Outpatient Unit (2014). Demographic data such as age, gender, family history of dyslipidemia were recorded in patient files. Echocardiographic evaluations were perfor-

med. Carotid artery intima-media thickness (CIMT)) was measured by the same pediatric cardiologist during the outpatient visits. CIMT was assessed by an ultrasound device (GE Vingmed, Vivid 7.0, Ultrasound AS, Horten, Norway) equipped with a linear 12 Mhz high-resolution probe.

LDL apheresis was performed by adsorption method by using double membrane filtration technique. Plasma was obtained by centrifugation using a blood cell separator (ExcelPro; Dideco, Mirandola, Italy). After separation of plasma, the adsorption was controlled by adsorption-desorption equipment (ADA; Medicap, Ulrichstein, Germany, and Lipocollect 200 (Medicollect, Rimbach, Germany)] [10].

Following an overnight fast, blood samples from patients with heterozygous familial hypercholesterolemia and control group were collected in both Heparin/EDTA containing tubes and anticoagulant-free tubes. Plasma and serum were separated immediately. The samples from homozygous FH patients undergoing LDL-apheresis were collected two hours after LDL-apheresis procedure.

Plasma cholesterol and triglyceride levels were measured according to standardized procedures. Total plasma lipid levels were quantified photometrically [11]. Nitrotyrosine (3-NT) (Hycult biotechnology, cat no. HK501, The Netherlands), ADMA (Immune Diagnostic, cat no. K 7828-091012, Bensheim), homocysteine (IBL, cat no AX51301, Hamburg, German), p-selectin (Bender Medsystem, Human sP-selectin Platinum ELISA cat. No: BMS205, Vienna, Austria) concentrations were investigated with an enzyme-linked immunosorbent assay using a commercial kit.

The study protocol was approved by The Regional Committee of Medical Ethics and written informed consent was obtained from all subjects or parents (10-TIP-014, 2014).

Statistical Package for Social Studies (SPSS), version 13.0 was used in all statistical analyses. Student's t test was used to compare the mean values of the study groups. Within group comparisons were performed by Kruskal-Wallis test. Relationships among all of the variables were evaluated by Pearson's Correlation test. All parametric results were expressed as mean ± standard deviation (SD). P values less than 0.05 were accepted as statistically significant.

RESULTS

Data concerning demographic parameters have been presented in Table 1. There were no differences between ages, genders and BMIs of the compared groups. The differences between plasma lipid levels in heterozygous and homozygous groups after LDL-apheresis were similar. However, they were significantly higher when compared with the controls.

Table 1. Demographic characteristic of the patients.

	Group 1 Mean±SD n=35	Group 2 Mean±SD n=10	Group 3 Mean±SD n=25
Age (years)	9.8±4.8	10.6±4.4	10.1±4.1
Sex (male/female)	18/17	6/4	13/12
BMI (kg/m^2)	16±2.5	16±1.8	17.05±2.1
Glucose (mg/dl)	94±35	80±12	82±18
Total Cholesterol (mg/dl)	284±128	213±52	190±43
HDL-Cholesterol mg/dl)	52±15	44±25	47±14
LDL-Cholesterol (mg/dl)	223±119	154±131	104±32*
Trygliseride (mg/dl)	136±90	138±56	87±57*

** p<0.05, ** p<0.01*
Group 1: Heterozygous Familial Hypercholesterolemic Patients
Group 2: Homozygous Familial Hypercholesterolemic Patients (After LDL-apheresis)
Group 3: Healthy Subjects (Control Group)

Plasma homocysteine (p=0.000), ADMA (p=0.005), nitrotyrosine (p=0.808), p-selectin (p=0.466) levels were found to be significantly lower in the post-LDL apheresis homozygous FH group compared to heterozygous FH group (Table 2). However, homocysteine, ADMA and p-selectine values in homozygous FH group were similar to thethose of the control group.

Table 2. Comparison of the results of control, heterozygous FH and homozygous FH (LDL-apheresis) group.

	Group 1 Mean±SD n=35	Group 2 Mean±SD n=10	Group 3 Mean±SD n=25
Homocysteine (μmol/L)	11.6±4.6	7.7±2.2**	9.5±2.7
ADMA (μmol/L)	1.4±0.16	1.27±0.16*	1.38±0.21
P-Selectine (ng/ml)	226±59	218±39	213±57
Nitrotyrosine (nM)	98±185 n=11	1.8 n=1	24±30 n=4

** p<0.05, ** p<0.01*
Group 1: Heterozygous Familial Hypercholesterolemic Patients
Group 2: Homozygous Familial Hypercholesterolemic Patients (After LDL-apheresis)
Group 3: Healthy Subjects (Control Group)

A positive correlation was detected between homocysteine and intima/media thickness of all groups (r=0.334, p=0.043).

With regard to plasma nitrotyrosine levels, higher values were observed in the heterozygous FH group compared to the control subjects and post-LDL apheresis homozygous FH (after LDL-apheresis status) group. Interestingly, the lowest values were found in the homozygous FH group after LDL-apheresis (n=1). Here we need to emphasis that we could measure nitrotyrosine level only in one patient from the homozygous FH group after LDL-apheresis ,while nitrotyrosine concentrations of the other LDL apheresis cases (n=9) were measured below the detection range of the test method.

DISCUSSION

Currently, LDL-apheresis combined with potent statin therapy and other lipid-lowering drugs is the method of choice which can be able to reduce LDL-cholesterol levels. In our previous studies we have reported a reduction of mean LDL-cholesterol at around 62.8±10.3% in homozygous familial hypercholesterolemia patients undergoing LDL-apheresis [10]. In recent years, in addition to benefits derived from reduction of LDL-cholesterol levels, the other possible mechanisms related to clinical improvement have been highlighted. The main approach is that LDL-apheresis might provide both structural and physiologic improvement in the vascular wall. For example, in patients with atherosclerosis, long-term LDL-apheresis slowed the progression of carotid intima-media thickness (CIMT). The suggestion is that beneficial effects in vascular function could be derived from apheresis- related effect on rheological parameters or by increasing (directly or indirectly) lipoprotein lipase activity [12].

Based on this we hypothesized that at post-LDL-apheresis status the homozygous and heterozygous patients will have similar lipid profile, which will provide a condition to compare other parameters demonstrating the endothelial functions.

Homocysteine is capable of damaging endothelium by producing free radicals, suppressing nitric oxide production and also preventing anticoagulation function of endothelium, which may lead to oxidation of low- density lipoprotein cholesterol, and development of atherosclerosis [13]. Reduction of homocysteine by LDL-apheresis is well documented [14], however there is no data in the current literature about status of homocysteine after LDL-apheresis in homozygous patients when compared with heterozygous patients. Our study demonstrated lower levels of homocysteine in post-LDL-apheresis homozygous FH group rather than heterozygous FH group. Take into account the shortness of LDL-aphersis effects is going to be an intended result.

It is evident that high levels of ADMA, which is an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, may be effective in terms of endothelial dysfunction and increased risks of atherosclerotic disease including hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, aging and coronary heart disease [8]. Many diseases such as hypercholesterolemia, hypertension, diabetes, cardiovascular disease, and insulin resistance have been noted to be correlated with increased levels of ADMA. Our results were in line with those found by Rossenbach et al, who reported a decrease in ADMA levels (-74.1±23%) via LDL-apheresis [15]. We found significantly lower ADMA levels in post-LDL-apheresis homozygous patients when compared with heterozygous hyperlipidemic patients and healthy subjects.

P-selectin is a considerably interesting factor, because it is expressed, under defined conditions, by both platelets and endothelial cells. P-selectin expression on activated platelets seems not only a significant factor to facilitate leukocyte and/or endothelial adhesion; moreover, it is important for inter-platelet aggregation, stabilizing the initial gpIIb/IIIa-fibrinogen interactions, thus allowing the formation of large and stable platelet aggregates. Additionally, p-selectin may support the process of adhesion of platelets and neutrophils to the endothelium, and it is considered to be responsible for further activation of endothelium. P-selectin has additional procoagulant activities, as regulating the production of platelet activating factor by monocytes and priming monocytes against increased phagocytosis, as well as inducing the formation of tissue factor thus possibly having a role in inflammation and atherogenesis [16].

In the present study we demonstrate higher levels of p-selectin in heterozygous group when compared

with the post-apheresis homozygous group and the control group. However, the demonstrated difference was not statistically significant. These findings were correlated with the outcomes of the report by Stefanutti et al, demonstrating a statistically insignificant reduction in p-selectin via LDL-apheresis [17]. Moreover, it has been reported that some medical treatments such as ACE inhibitors, calcium channel blockers, and statins may decrease p-selectin levels [18]. All our patients were on statin treatment, which may be another reason for low p-selectin documented in our study.

Nitrotyrosine is formed by peroxynitrite (ONOO-) mediated nitration of tyrosine or in the presence of active metabolite NO in combination with other radicals, and it has been identified in recent years as a useful marker for inflammation and NO mediated tissue injury [19,20]. The presence of peroxynitrite-derived nitrotyrosines in atherosclerotic lesions has been demonstrated in rabbit models [21]. Nitrotyrosine levels were insignificantly elevated in the heterozygous FH group, compared with the control group. High nitrotyrosine levels of the heterozygous patient group, even if interpreted as nonsignificant, might support the findings that early atherosclerosis may develop in dyslipidemic patients, which is supposed to be more valuable when examined in larger patient population. Nitrotyrosine levels in the homozygous FH group at post-LDL-apheresis status were below the detection limit of the method. Therefore, our study has demonstrated the ability of LDL-apheresis to reduce nitrotyrosine levels immediately following treatment. On the other hand, a numeric value for nitrotyrosine was not given, except one patient's data included in the statistical analysis.

In dyslipidemic children, lipid deposition in the intima-media layers of arteries may form fatty streaks in early stages, leading to atherosclerosis later in life, which is considered as the pioneer of neurological and cardiovascular diseases in the elderly ages. Early atherosclerotic lesions in surviving patients can be localized through non-invasive ultrasonographic measurement of the arterial intima-media thickness. This method has been quite widely used especially in the diagnosis of the children aged between 11-17 years, and increased CIMT is considered as an important indicator for the risk assessment of stroke, peripheral vascular diseases, and fatal diseases such as myocardial infarction. We detected positive correlation between CIMT and homocysteine levels in accordance with other studies [22,23]. This finding is supporting the risk of progression to atherosclerosis in children with dyslipidemia.

Although the basic approach in the treatment of hyperlipidemia is recognized as dietary adjustments and life style modifications, the influence of this approach may sometimes remain limited, and the desired blood lipid levels may not be achieved. Therefore, lipid-lowering drugs and other treatment options have been referenced. For the cases with homozygous familial hypercholesterolemia demonstrating limited or no response to drug therapy, LDL-apheresis is the classical therapy model [24].

Our study has several limitations. The pre-LDL-apheresis levels of all investigated parameters would have been desirable for homozygous patients. The patients did not undergo cardiac evaluation immediately after LDL-apheresis procedure. Furthermore, alternative parameters such as tissue factor, tissue factor pathway inhibitor, plasminogen activator inhibitor and von Willebrand Factor could have been used for the evaluation of endothelial function.

In reviewing literature, there are data concerning lipid apheresis causing a significant decrease in the circulating hs-CRP, homocysteine and some adhesion molecules in studies conducted with adults [17]; however, we couldn't find any report about effects of LDL apheresis therapy on ADMA, homocysteine, nitrotyrosine and p-selectin levels in hypercholesterolemic children. In this respect, our study is important as being the first study on this issue conducted with children. The main result of presented study is that ADMA and homocysteine levels decreased with LDL apheresis therapy, while p-selectin remained unchanged.

CONCLUSION

Our data showed that at post-LDL apheresis status the homozygous hyperlipidemic children have lower levels of homocysteine, ADMA, and nitrotyrosine, compared with the heterozygous hyperlipidemic children. So it can be suggested that the

down-regulatory effect of LDL-apheresis on markers of endothelial function is a rather direct effect of LDL-apheresis procedure than indirect mechanism related to reduced LDL-cholesterol. Further studies including long-term follow-up in a larger patient groups are needed to establish the effect of LDL-apheresis on the vascular bed in homozygous FH patients.

REFERENCES

1. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: Current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis* 2012;223(2):262-8. http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.019
2. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1153-1143. http://dx.doi.org/10.1161/hc0902.104353
3. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004;15;109(23 Suppl 1):III27-32.
4. Ferroni P, Basili S, Davi G. Platelet activation, inflammatory mediators and hypercholesterolemia. *Curr Vasc Pharmacol* 2003;1(2):157-69. http://dx.doi.org/10.2174/1570161033476772
5. Bröijersén A, Karpe F, Hamsten A, Goodall AH, Hjemdahl P. Alimentary lipemia enhances the membrane expression of platelet P-selectin without affecting other markers of platelet activation. *Atherosclerosis* 1998;137(1):107-13. http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9150(97)00260-8
6. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma Homocysteine Levels and Mortality in Patients with Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 1997;337:230-237. http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199707243370403
7. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991;25;324(17):1149-55.
8. Schnabel R, Blankenberg S, Lubos E, Lackner KJ, Rupprecht HJ, Espinola-Klein C, et al. Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: results from the AtheroGene Study. *Circ Res* 2005;97:53-9. http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.0000181286.44222.61
9. Beckman JS and Koppenol WH. NO, superoxide and peroxynitrite: the good, the bad, the ugly. *Am J Physiol* 1996;271:1424-1437.
10. Coker M, Ucar SK., Simsek DG, Darcan S, Bak M, Can S. Low density Lipoprotein apheresis in pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2009;13(2):121-12. http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.2009.00666.x
11. Zöllner N, Kirsch K. Uber die quantitative Bestimmung von Lipoiden (Mikromethode) mittels der vielen natu¨rlichen Lipoiden (allen bekannten Plasmalipoiden) gemeinsamen Sulfophosphovanillin-Reaktion. *Z Ges Exp Med* 1962; 135:545-561. http://dx.doi.org/10.1007/BF02045455
12. Moriarty PM, Gibson CA. Low-Density Lipoprotein Apheresis in the Treatment of Atherosclerosis and Other Potential Uses. *Current Atherosclerosis Reports* 2001;3:156-162. http://dx.doi.org/10.1007/s11883-001-0052-5
13. McCully KS. Homocysteine and vascular disease. *Nat Med* 1996;2:386-389. http://dx.doi.org/10.1038/nm0496-386
14. Hovland A, Hardersen R, Nielsen EW, Mollnes TE, Lappegård KT. Hematologic and hemostatic changes induced by different columns during LDL apheresis. *J Clin Apher* 2010;25(5):294-300. http://dx.doi.org/10.1002/jca.20256
15. Rossenbach J, Mueller GA, Lange K, Armstrong VW, Schmitto JD, Hintze E, et al. Lipid-apheresis improves microcirculation of the upper limbs. *J Clin Apher* 2011;26(4):167-73. http://dx.doi.org/10.1002/jca.20285
16. Blann AD, Nadar SK, Gregory YH. Lip. The adhesion molecule P-selectin and cardiovascular disease. *European Heart Journal* 2003;24:2166-2179. http://dx.doi.org/10.1016/j.ehj.2003.08.021
17. Stefanutti C, Vivenzio A, Di Giacomo S, Ferraro PM. Cytokines profile in serum of homozygous familial hypercholesterolemia is changed by LDL-apheresis. *Cytokine* 2011;55(2):245-50. http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2011.04.003
18. Bröijersén A, Karpe F, Hamsten A, Goodall AH, Hjemdahl P. Alimentary lipemia enhances the membrane expression of platelet P-selectin without affecting other markers of platelet activation. *Atherosclerosis* 1998;137(1):107-13. http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9150(97)00260-8
19. Beckman JS, Ye YZ, Anderson PG. Extensive nitration of protein tyrosines in human atherosclerosis detected by immunohistochemistry. *Biol Chem Hoppe-Seyler* 1994;375:81-88. http://dx.doi.org/10.1515/bchm3.1994.375.2.81
20. Beckman JS, Koppenol WH, Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: The good, the bad, and the ugly. *Am J Physiol* 1996;271:1424-1437.
21. Hayashi T, Rani P JA, Fukatsu A, Matsui-Hirai H, Osawa M, Miyazaki A, et al. A new HMG-CoA reductase inhibitor, pitavastatin remarkably retards the progression of high cholesterol induced atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis* 2004;176(2):255-263.
22. Baptista AP, Cacdocar S, Palmeiro H, Faísca M, Carrasqueira H, Morgado E, et al. Inflammation, homocysteine and carotid intima-media thickness. *Rev Port Cardiol* 2008;27(1):39-48.
23. Durga J, Verhoef P, Bots ML, Schouten E. Homocysteine and carotid intima-media thickness:a critical appraisal of the evidence. *Atherosclerosis* 2004;176(1):1-19. http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2003.11.022
24. Thompson GR, Catapano A, Saheb S, Atassi-Dumont M, Barbir M, Eriksson M, et al. Severe hypercholesterolaemia: therapeutic goals and eligibility criteria for LDL apheresis in Europe. *Curr Opin Lipidol* 2010;21(6):492-8. http://dx.doi.org/10.1097/MOL.0b013e3283402f53

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2016; 6(1):59-64
doi:10.5222/buchd.2016.059

Klinik Araştırma

Anne ve babalar çocukların olduğu ortamlarda sigara içmekten neden kaçınmazlar?

Why parents do not abstain from smoking around their children?

Dilek ASLAN[1], Ekin KOÇ[1], Elif Nursel ÖZMERT[2], Songül ACAR VAZİOĞLU[3]

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara
[2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sosyal Pediatri Bilim Dalı, Ankara
[3]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Emekli Öğretim Üyesi, Ankara

ÖZ

Amaç: Bu çalışma, bir üniversite çocuk hastanesinin sağlam çocuk polikliniğine başvuran anne ve babaların çocukların olduğu ortamlarda sigara içmekten neden kaçınmadıklarını araştırmak amacıyla yapılmıştır.
Yöntemler: Tanımlayıcı özellikte olan bu araştırmanın verileri 11 Kasım 2013 ve 30 Mart 2014 tarihleri arasında toplanmıştır. Araştırmaya polikliniğe başvuran beş yaş altı çocukların anne ya da babaları arasında çalışmaya katılmayı kabul eden 115 kişi katılmıştır.
Bulgular: Araştırmaya katılan 115 ebeveynin %53,9'unu babalar ve %46,1'ini anneler oluşturmaktadır. Katılımcıların %49,6'sı yaşam boyu en az 100 sigara içtiğini ve %37,4'ü de hâlen sigara içtiğini belirtmiştir. Katılımcıların %75,7'sinin evinde hiç kimse sigara içmemektedir. Evlerin %32,1'inde balkonlarda sigara içmek engellenmemektedir. Ebeveynlerin çocukların yanında sigara içilmesinin nedenleri olarak düşündükleri en sık iki neden bilinçsizlik/bilgi eksikliği (%34,7) ve bağımlılık/alışkanlık (%24,6) olmuştur.
Sonuç: Evlerde çocukların sigara dumanından pasif etkilenim riskinin en önemli kaynağı ebeveynin sigara içmesidir. Sağlıksız olan bu davranışın önlenmesi çocukların sağlığı açısından yaşamsaldır. Anne ve babaların çocuklarının yakınında sigara içme davranışından kaçınmalarının dinamiklerini ortaya koyan kesitsel ve niteliksel tipte çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Sigara dumanından pasif etkilenim, ebeveyn, korunma, kaçınma

ABSTRACT

Introduction: In this study, we aimed to determine why parents who applied to the "well-baby clinic" of a university hospital in Ankara do not abstain from smoking around their children.
Methods: Data of this descriptive study was collected between November 11, 2013 and March 30, 2014. One hundred and fifteen volunteer participants who are either mothers or fathers of the children under five years of age participated in the study.
Results: Among a total of 115 parents participated in the study 53.6 % of the participants were fathers and 46.1% of them were mothers. Nearly half (49.6 %) of the participants stated that they had smoked at least 100 cigarettes in their lifetime and 37.4% of them were current smokers. Nobody had smoked in 75.7% of the participants' houses. Smoking was not prohibited in the balconies in 32.1% of the houses. The most frequent two reasons why the participants do not abstain from smoking around their children were lack of information (34.7%) and addiction (24.6%).
Conclusion: The major passive smoking source at home is the parents' smoking behavior. Prevention of this unhealthy behavior is crucial for children's health. Long- term studies in cross-sectional and qualitative designs clarifying the dynamics which determine parents' abstaining behavior from smoking around their kids are needed.

Key words: Passive smoking, parent, prevention, abstain from

Alındığı tarih: 28.10.2015
Kabul tarihi: 17.12.2015

Bu çalışma 17. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi'nde (20-24 Ekim 2014/Edirne) poster bildiri olarak sunulmuştur.
Yazışma adresi: Ass. Dr. Ekin Koç, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, 06100-Sihhiye-Ankara
e-mail: drekinkoc@gmail.com

GİRİŞ

Sigara dumanından pasif etkilenim (SDPE), aktif olarak sigara içicisi olmayan kişilerin sigara dumanına maruz kalması olarak tanımlanır ve önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya genelinde 600,000'den fazla kişinin SDPE nedeniyle öldüğü belirtilmektedir [1]. Bu ölümlerin önemli bir bölümünü çocuklar oluşturmaktadır [2].

Sigara dumanından pasif etkilenim birçok sağlık sorunu ile bağlantılıdır [3]. Bu riskin çocuklar üzerine etkisi de son derece önemlidir ve dünya genelinde çocukların %40'ını etkilemektedir [1]. Sağlığın en önemli belirleyicilerinden olan ve özellikle çocukların zamanının büyük bölümünün geçtiği evler, çocukların SDPE'nin en fazla olduğu mekânlardır [4]. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) kaynaklı çalışmalarda, çocukların %35'inin sigara içilen evlerde yaşamakta olduğu belirtilmektedir. Küresel Gençlik Tütün Kullanımı Araştırmasına göre Türkiye'nin de içinde bulunduğu Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Avrupa bölgesinde öğrenciler arasında son yedi gün içinde SDPE ile karşılaşma sıklığı %20 ile %80 arasında değişmektedir [5,6]. Almanya'da yapılan bir çalışmada, ise 3-14 yaş arası çocukların yarısının evlerinde en az bir kişinin sigara içtiği belirlenmiştir [7]. Çocukların, özellikle de bebeklerin SDPE açısından daha duyarlı olmalarının bazı nedenleri vardır. Bu nedenler arasında öncelikle biyolojik duyarlılık gelmektedir. İnsan akciğerinin 18 yaşına kadar gelişimini sürdürdüğü düşünüldüğünde çocuklar sigara dumanının taşıdığı karsinojenlere karşı daha duyarlıdır. İkinci bir neden olarak önlenemeyen sigara dumanı inhalasyonu sayılabilir. Sigara dumanındaki küçük partiküller bebeklerin hava yollarında büyük infiltrasyonlara neden olmaktadır ve astım, üst solunum yolu enfeksiyonu, orta kulak enfeksiyonu, bronşit ve pnömoni riskini arttırmaktadır [3,8,9]. Sigara içilen evlerde ani bebek ölümü sendromu, düşük doğum ağırlığı da daha sıktır [10]. Sigara dumanından pasif etkilenim riski olan evlerde yaşayan çocukların SDPE'den kaçabilecekleri başkaca alanlar bulunmamaktadır. 2007 yılındaki istatistikler ABD'deki çocukların yaklaşık %7,6'sının evde SDPE ile karşı karşıya kaldığını göstermektedir [11]. Türkiye'de 2006 yılında yapılan bir çalışma, ailelerin yaklaşık %35'inin evde çocukların yanında sigara içtiğini göstermektedir [12]. Oysaki evlerde hava kalitesinin artırılması için en etkili uygulamalardan birisi evlerde sigara ve tütün ürünlerinin içilmesinin engellenmesidir [4]. Sigara dumanından pasif etkilenimin en fazla evler, iş yerleri, restoran gibi kapalı ortamlarda olduğu görülmektedir. İş yerleri ve restoran gibi yerlerde yasal düzenlemeler yapılmış olsa da, evlerde çocukların SDPE riskinden korunmasının en önemli yöntemlerinden birisi çocukların özellikle anne ve babalarının sigara içme davranışından vazgeçmeleridir [10,13]. Ancak, bu beklenti sigara ve diğer tütün ürünlerinin zararlı etkilerinin bilinmesine rağmen, tam anlamıyla karşılanamamaktadır. Sosyokültürel engeller, kişisel ve kişiler arası engeller bu durumun altında yatan nedenler arasındadır [14,15]. Bu engellerin neler olduğuna dair ayrıntılı çalışmaların yapılmasına gereksinim olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışma, bir üniversite çocuk hastanesinin sağlam çocuk polikliniğine başvuran anne ve babaların çocukların olduğu ortamlarda sigara içmekten neden kaçınmadıklarını araştırmak amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Tanımlayıcı özellikte olan bu araştırmanın verileri 11 Kasım ve 30 Mart 2014 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesinde, Sağlam Çocuk Polikliniğine başvuran beş yaş altı çocukların ebeveynleri arasından çalışmaya katılmayı kabul eden 115 kişinin katılımıyla gerçekleştirilmiştir. Veriler saat 09.00-12.00 ve 13.30-17.00 arası arasında toplanmıştır. Sağlam Çocuk Polikliniği, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının Sosyal Pediatri Ünitesine bağlı olarak çalışmaktadır.

Araştırma verileri gözlem altında toplanmıştır. Araştırmacılar tarafından literatür taranarak hazırlanan veri toplama formu dört bölümden oluşmaktadır. Birinci bölümde katılımcıların sosyodemografik

özelliklerini (cinsiyet, öğrenim durumu, ev özellikleri, vb.), ikinci bölümde genel sağlık durumlarını (tanı almış hastalık varlığı, vb.), üçüncü bölümde sigara içme davranışlarını (yaşamı boyunca 100 ve daha fazla sigara içme, hâlen sigara içme durumu, vb.) belirlemeye yönelik sorular, dördüncü bölümde ise katılımcıların SDPE ile ilgili görüşlerini ve çocukların bulunduğu ortamda sigara içmekten neden kaçınılmadığını belirlemeye yönelik açık uçlu sorular yer almıştır.

Araştırmanın yapılabilmesi için resmi yazılı izinler ve etik açısından uygunluk da Etik Kurul izni (Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, Karar No: GO13/498-15) ile alınmıştır. Araştırmaya katılan katılımcılara araştırmanın amacı açıklandıktan sonra katılımcıların sözel olarak onamları alınmıştır.

Verilerin bilgisayar ortamına aktarılması ve analizi için SPSS 15.0 istatistiksel paket programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Araştırmaya katılan 115 ebeveynin %53,9'unu babalar ve %46,1'ini anneler oluşturmaktadır. Katılımcıların %59,6'sı yüksekokul ya da üniversite mezunudur. Katılımcıların evlerinde yaşayan kişi sayısı ortalama 3,76±1,77'dir. Araştırmaya katılanların çocuk sayısı ortalama 1,47±0,68'dir. Katılımcılarının %14,9'unun ve sahip oldukları çocukların %13,9'unun bir hekim tarafından tanısı konan bir hastalığı bulunmaktadır (Tablo 1).

Katılımcıların %91,3'ü apartman dairesinde yaşamaktadır. Katılımcıların yaşadıkları evdeki oda sayısı ortalama 3,85±0,63'tür. Araştırmaya katılanların yaşadıkları evlerde 1 adet balkon bulunanlar %34,8, birden fazla balkon bulunanlar %62,6'dır. Evlerinde balkon bulunan 112 katılımcının %57,1'inin balkonları tamamen açık, %16,1'inin balkonlarının bir kısmı açık, %26,8'inin balkonları tamamen kapalıdır (Tablo 2).

Tablo 1. Görüşme yapılan kişilerin özellikleri.

Özellik	Sayı	Yüzde
Ebeveynin kim olduğu (n=115)		
Anne	53	46,1
Baba	62	53,9
Ebeveynin öğrenim durumu (n=114)		
Okuryazar	1	0,9
İlkokul	8	7,0
Ortaokul	6	5,3
Lise	31	27,2
Yüksekokul/Üniversite	68	59,6
Evde yaşayan kişi sayısı (n=114)		
Ortalama±ss	3,76±1,77	
Ortanca	3	
Çocuk sayısı (n=113)		
Ortalama±ss	1,47±0,68	
Ortanca	1	
Ebeveynde hastalık olma durumu (n=114)		
Yok	97	85,1
Var	17	14,9
Çocukta hastalık olma durumu (n=115)		
Yok	99	86,1
Var	16	13,9

Tablo 2. Görüşme yapılan kişilerin yaşadıkları evlerin bazı özellikleri.

Özellik	Sayı	Yüzde
Ev tipi (n=115)		
Apartman dairesi	105	91,3
Müstakil ev	10	8,7
Evdeki oda sayısı (n=115)		
Ortalama±ss	3,85±0,63	
Ortanca	4	
Evde balkon bulunma durumu (n=115)		
Bulunuyor, 1 adet	40	34,8
Bulunuyor, birden fazla	72	62,6
Bulunmuyor	3	2,6
Balkonların cam ile kapalı olma durumu (n=112)		
Tamamen açık	64	57,1
Tamamı kapalı	30	26,8
Bir kısmı kapalı	18	16,1

Tablo 3. Görüşme yapılan kişilerin sigara içme ve evlerde sigara içilme durumları ile ilgili özellikler.

Özellik	Sayı	Yüzde
Yaşamı boyunca 100 ve daha fazla sigara içme durumu (n=115)		
Hayır	58	50,4
Evet	57	49,6
Hâlen sigara içme durumu (n=115)		
İçmiyor	72	62,6
İçiyor	43	37,4
Evde sigara içilme durumu (n=115)		
Evet	28	24,3
Hayır	87	75,7
Evde sigara içilen yerler[a] (n=115)		
Açık balkon	32	27,8
Kapalı balkon	5	4,3
Mutfak	7	6,1
Garaj	1	0,9
Bahçe	5	4,3
Televizyon odası	1	0,9
Tuvalet	2	1,7

[a]*Birden fazla seçenek işaretlenmiştir.*

Tablo 4. Görüşme yapılan kişilerin ebeveynlerin çocuklarının yanında sigara içmekten kaçınmama nedenleri ile ilgili görüşleri.

Özellik (n=69)	Sayı	Yüzde
Bilinçsizlik/Eğitimsizlik	24	34,7
Bağımlılık/Alışkanlık	17	24,6
Çocuklara etkisini/Pasif içiciliği bilmedikleri için	10	14,4
Sorumsuzluk/Düşüncesizlik	7	10,1
Bencillik	5	7,2
Bilmiyorum	3	4,3
İlgisizlik	1	1,4
Toplum tarafından benimsenmesi	1	1,4
Aileleri onlar küçükken içmişlerse	1	1,4

Tablo 5. Görüşme yapılan kişilerin çocukların bulunduğu ortamlarda sigara içmeyi engellemek için yapılabilecekler ile ilgili görüşleri.

Yapılabilecekler (n=72)	Sayı	Yüzde
Eğitim verilmesi	23	31,9
Uyarı/Engelleme	22	30,5
Bilinçlendirme	6	8,3
Cezalandırma	4	5,6
Kurallar koyma	4	5,6
Yasaklanmalı	4	5,6
Sigarayı bırakma	3	4,2
Çocuklara SDPE'nin etkisinin anlatılması	3	4,2

Katılımcıların %49,6'sı yaşamı boyunca 100 ve daha fazla sigara içmiştir ve %37,4'ü hâlen sigara içmektedir. Katılımcıların %75,7'sinin evinde sigara içilmemektedir. Evinde sigara içildiğini belirten katılımcıların %27,8'i açık balkonda, %4,3'ü kapalı balkonda, %6,1'i mutfakta, %4,3'ü bahçede sigara içtiğini belirtmiştir (Tablo 3).

Ebeveynlerin çocuklarının yanında sigara içmekten kaçınmama nedenlerini katılımcıların %34,7'si bilinçsizlik/eğitimsizlik, %24,6'sı bağımlılık/alışkanlık, %14,4'ü çocuklara etkisini/pasif içiciliği bilmedikleri için, %10,1'i sorumsuzluk/düşüncesizlik, %7,2'si bencillik, %1,4'ü ilgisizlik, %1,4'ü toplum tarafından benimsenmesi, %1,4'ü ailelerinin onlar küçükken içmiş olmaları olarak belirtmişlerdir. Katılımcıların %4,3'ü ise ebeveynlerin çocukların yanında sigara içmekten kaçınmama nedenini bilmediğini belirtmiştir (Tablo 4).

Çocukların bulunduğu ortamlarda sigara içmeyi engellemek için yapılabilecekler şeklindeki açık uçlu soruya katılımcıların %31,9'u eğitim verilmesi, %30,5'i uyarı/engelleme, %8,3'ü bilinçlendirme, %5,6'sı cezalandırma, %5,6'sı kurallar koyma, %5,6'sı yasaklama, %4,2'si sigarayı bırakma, %4,2'si çocuklara etkisini anlatma şeklinde yanıt vermiştir (Tablo 5).

TARTIŞMA

Dünyada 2004 yılında çocukların %40'ının SDPE'ye maruz kaldığı ve SDPE'ye bağlı ölümlerin %28'ini çocukların oluşturduğu belirtilmektedir. Aynı yıl itibarıyla SDPE'ye bağlı Yeti Yitimine Ayarlanmış Yaşam Yılları (DALY) kaybı 10,9 milyon bulunmuş olup, toplam DALY'nin %61'ini çocukların oluşturduğu belirtilmektedir. Ayrıca beş yaş altı çocuklarda en sık görülen sağlık sorunları arasında SDPE'nin de öncelikli risk oluşturduğu alt solunum yolu enfeksiyonu yer almaktadır [1]. Dolayısıyla, çocukların SDPE'den korunması önemli ve gereklidir.

Ankara'da yapılan bu araştırmada katılımcıların 28'i evde ve 32'si de açık balkonda sigara içtiğini belirtmiştir (Tablo 3). Bu bulgu katılımcıların açık balkonda sigara içildiğinde evin "dışında" sigara içildiğini algıladıklarını düşündürmüştür. Oysa %100 ayrışmış bir alan olmadıkça SDPE riski balkonlar için de mevcuttur [16].

Araştırmada ebeveynlerin çocuklarının yanında sigara içmekten kaçınmama nedenleri olarak katılımcılar en çok bilinçsizlik/eğitimsizlik ve bağımlılık/alışkanlık nedenlerini belirtmişlerdir (Tablo 4). Bulgular Herbert tarafından 2011 yılında yapılan bir çalışmadaki ile benzerdir. Bu çalışmada en önemli kişisel engelin "uygunluk" olduğu belirtilmiştir. Aileler her sigara içişinde evin dışına çıkmanın zor olduğunu, özellikle kötü hava şartlarında bunun daha da zorlaştığını belirtmişlerdir [14]. Aynı çalışmada, "sigara bağımlılığı" ise diğer bir engel olarak tanımlanmıştır. Aileler bazen nikotin yoksunluğundan dolayı sigara içerken çocuğun bulunduğu odadan çıkmayı bile unuttuklarını, nikotin yoksunluğunun özellikle araba kullanırken baş edilmesi daha zor bir hâl aldığını belirtmişlerdir [14].

Haltermann tarafından 2007 yılında ABD'de yaşayan ailelerde yapılan bir çalışmada ise, bir diğer engelleyici faktörün anksiyete düzeyi olduğu belirtil-

miştir. Çocukların yanında sigara içmekten kaçınmanın önündeki önemli engellerinden biri kişisel stres-tir. Aileler yaşamlarındaki stres faktörleriyle başa çıkmada sigarayı bir araç olarak görmektedir. Sigara içmenin sinirlerini yatıştırdığını, depresyonu ve anksiyeteyi azalttığını belirtmişlerdir [17].

Katılımcıların %14,4'ü çocuklarının yanında sigara içmekten kaçınmama nedenini "SDPE'yi/SDPE'nin çocuklara etkisini bilmeme" olarak bildirmişlerdir (Tablo 4). Türkiye'de 2008 yılında yayınlanan bir çalışmada da birçok ailenin SDPE'nin sağlık için risk faktörü olduğunu bildiği buna rağmen, birçok ailenin çocuğun olduğu oda dışında bir yerde sigara içmenin çocuğu SDPE'den korumak için yeterli olduğunu düşündüğü bulunmuştur [18]. Ebeveynlere çocukları SDPE'den korumak adına kanıta dayalı, somut bilgiler vererek, SDPE'nin zararları ve etkileri hakkında bilgilerini arttırmak son derece önemlidir.

Hâlen SDPE'yi önlemenin en önemli yolunun aileleri sigarayı bırakma konusunda cesaretlendirmek olduğu görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü, SDPE'den korunmak için çözümleri hekimlerin sigarayı bırakma konusundaki önerisi, ücretsiz sigarayı bırakma hatları ve ulaşılabilir medikal tedavi olarak belirtmektedir [13].

Çalışmada çocukların bulunduğu ortamlarda sigara içmeyi engellemek için yapılabileceklere katılımcıların %31,9'u eğitim verilmesi şeklinde yanıt vermiştir (Tablo 5). Bu bulgu ışığında hekimlerin sigarayı bırakmayı önermesi etkili ve önemli bir aşamadır. 2010 yılında Gökırmak tarafından yapılan bir çalışmada, çalışma süresince pratisyen hekimlerin %13,5'inin ailelere sigarayı bırakma konusunda öneride bulunmadıkları saptanmıştır. Bunun nedeni olarak Türkiye'de pratisyen hekimlerin %40'ının sigara içiyor olması gösterilmiştir [19].

Sigara dumanından pasif etkilenim riskini azaltmak için hekimlerin ailelere sigarayı bırakmayı önermesi en etkili stratejilerden biridir. Caplan'ın araştırmasına göre de Amerika'da doktorların sigarayı bırakmasını önerdiği ailelerin, öneri almayan ailelere göre 1,6 kez daha fazla sigarayı bıraktığı bulunmuştur [20]. On sekiz araştırmanın değerlendirildiği bir meta analiz çalışmasında da anne-babanın, çocuklarının sağlığı için, sigara içmesinin bıraktırılması, sigara bıraktırma çalışmalarına önemli katkı sağlamakta ve çocukları sigara dumanının zararlı etkilerinden koruduğu sonucuna varılmıştır [21].

Sonuç olarak, birçok ebeveynin sigara içtiği ve çocukların SDPE riski ile karşı karşıya kaldığı görülmektedir. Çocukların bulunduğu ortamlarda sigara içmekten kaçınmanın önünde engeller oldukça fazladır. Bu engelleri ortaya çıkaran uzun vadeli çalışmalar ülkemizde çocukların yakınında/yakın çevresinde sigara içmekten kaçınmayı özendirmek için uygulanacak stratejilerin belirlenmesine katkı sağlayabilir.

Araştırmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Veriler gözlem altında toplanmıştır, bu durum veri toplama sürecinde bazı sorunlar doğurmuştur. Sağlam çocuk polikliniğine gelen hastalar sıralarını beklerken çocukları ile ilgilendikleri için, yeterli sayıda katılımcıya ulaşılamamıştır ve veri toplama formunda sorular istenen düzeyde yanıtlanmamıştır.

Teşekkür: Çalışmanın fikrinin oluşması sürecinde katkılarından dolayı Hannah Bowers, Nikhita Jane ve Kathryn Van Marter'e teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Prüss-Ustün A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet* 2011;377(9760):139-46. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61388-8
2. The Tobacco Atlas. Available from: http://www.tobaccoatlas.org/topic/secondhand-smoke/ Acceseed 21 October 2015.
3. US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services; 2006.
4. Luong JL, Lyde MD, Khoury-Sirhan I. Keeping Your Home Environment Clean, Safe and Healthy, in Environmental Health Praeger Handbook, Friis H.R., Vol 2., Chap. 25, ABC-CLIO, LLC, 2012.
5. Schuster MA, Franke T, Pham CB. Smoking patterns of household members and visitors in homes with children in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156(11):1094-100. http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.156.11.1094
6. Global Tobacco Surveillance System Data (GTSSData) Available from: http://nccd.cdc.gov/gtssdata/Ancillary/Documentation.aspx?SUID=1&DOCT=1 Accessed 21 October 2015.

7. Conrad A, Schulz C, Seiwert M, Becker K, Ullrich D, Gehring MK. German Environmental Survey IV: Children's exposure to environmental tobacco smoke. *Toxicology Letters* 2010;192(1):79-83. http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2009.01.023
8. World Health Organization. Division of Noncommunicable Diseases.Tobacco Free Initiative: International Consultation on Environmental Tobacco Smoke (ETS) and Child Health, Consultation Report. Geneva, Switzerland. 11-14 January 1999.
9. Centers for Disease Control and Prevention.Smoking and tobacco use: fact sheet, secondhand smoke. Available from: www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/second-hand_smoke/general_facts/index.htm Accessed 15 October 2015.
10. Di Loreto J, Siegel M. Health Effects of Exposure to Environmental Tobacco Smoke, in Environmental Health Praeger Handbook, Friis H.R., Vol 3, Chap. 16, ABC-CLIO, LLC, 2012.
11. Singh GK, Siahpush M, Kogan MD. Disparities in children's exposure to environmental tobacco smoke in the United States, 2007. *Pediatrics* 2010;126(1):4-13. http://dx.doi.org/10.1542/peds.2009-2744
12. Boyaci H, Etiler N, Duman C, Basyigit I, Pala A. Environmental tobacco smoke exposure in school children: parent report and urine cotinine measures. *Pediatr Int* 2006;48(4):382-9. http://dx.doi.org/10.1111/j.1442-200X.2006.02225.x
13. WHO, WHO Report on the Global Tobacco epidemic, 2015: The MPOWER Package. 2008, World Health Organization: Geneva. Available from:http://www.who.int/tobacco/global_report/2015/report/en/ Accessed 21 October 2015.
14. Herbert RJ, Gagnon AJ, Rennick JE, O'Loughlin JL. 'Do it for the kids': barriers and facilitators to smoke-free homes and vehicles. *Pediatr Nurs* 2011;37(1):23-27.
15. McLeroy KR, Bibeau D, Steckler A, Glanz K. An ecological perspective on health promotion programs. *Health Educ Q* 1988;15(4):351-77. http://dx.doi.org/10.1177/109019818801500401
16. Batscheider A, Zakrzewska S, Heinrich J, Teuner CM, Menn P, Bauer CP, et al. Exposure to second-hand smoke and direct healthcare costs in children-results from two German birth cohorts, GINIplus and LISAplus. *BMC Health Serv Res* 2012;12:344. http://dx.doi.org/10.1186/1472-6963-12-344
17. Halterman, JS, Fagnano M, Conn KM, Lycnh KA, DelBalso MA, Chin NP. Barriers to reducing ETS in the homes of inner-city children with asthma. *J Asthma* 2007;44(2):83-88. http://dx.doi.org/10.1080/02770900601180545
18. Gursoy ST, Soyer MT, Ocek Z, Ciceklioglu M, Aksu F. Why are Turkish children at risk of exposure to environmental tobacco smoke in their homes? *Asian Pac J Cancer Prev* 2008;9(3):467-472.
19. Gokirmak M, Ozturk O, Bircan A, Akkaya A. The attitude toward tobacco dependence and barriers to discussing smoking cessation: a survey among Turkish general practitioners. *Int J Public Health* 2010;55(3):177-183. http://dx.doi.org/10.1007/s00038-009-0109-8
20. Caplan L, Stout C, Blumenthal DS. Training physicians to do office-based smoking cessation increases adherence to PHS guidelines. *J Community Health* 2011;36(2):238-243. http://dx.doi.org/10.1007/s10900-010-9303-0
21. Rosen JL, Noach MB, Winickoff JP, Hovell MF. Parental Smoking Cessation to Protect Young Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics* 2012;129(1):141-152. http://dx.doi.org/10.1542/peds.2010-3209

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2016; 6(1):65-72
doi:10.5222/buchd.2016.065

Klinik Araştırma

İşeme bozukluklarının iyileştirilmesinde kabızlık tedavisinin rolü

Role of the treatment of functional constipation for improving voiding dysfunctions

Mehmet CAN[1], Ali SAYAN[2]

[1]Muş Devlet Hastanesi, Muş
[2]İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

ÖZ

Amaç: KFK (Kronik Fonksiyonel Kabızlık) ile kliniğe başvuran hastalarda tabloya işeme bozukluklarının da eşlik ediyor olması sık görülen bir durumdur. AEM (Aşırı Etkin Mesane-Overactive Bladder) ve IGD (İşemeyi Geciktirme Davranışı-Voiding Postponement) ve IIB (İşeme İşlev Bozukluğu-Dysfunctional Voiding) KFK'a en sık eşlik eden işeme bozukluğu türleridir. Çalışmamızda amaç, hem KFK ile en sık görülen işeme bozukluğu tipini hem de KFK tedavisine en iyi yanıt veren işeme bozukluğu tipini göstermektir. Böylece hangi işeme bozukluğu türlerinde standart işeme rejimi ve KFK tedavisinin yeterli olabileceğini, hangi tip işeme bozukluklarında ise ilaç tedavisi, biofeedback tedavi, nöromodülasyon gibi ileri tedavi seçeneklerinin düşünülmesi gerektiği açıklığa kavuşmaktadır.
Yöntemler: Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Cerrahisi Kliniğinde 2007-2013 yılları arasında kabızlık ve işeme bozukluğunun birlikte görüldüğü 73 hasta incelenmiş ve KFK tedavisinde başarı sağlanan ve düzenli bağırsak alışkanlığı kazanmış olan 44 hasta öykü, muayene ve laboratuvar verileri ışığında değerlendirilmiştir.
Bulgular: KFK tedavisinde başarı sağlanan ve düzenli bağırsak alışkanlığı kazanmış olan 44 hastanın yaşları 5-13 yaş arasında değişmekteydi. Çalışma kapsamındaki hastaların 19'u erkek (%43,2), 25'i kızdır (%56,8). KFK ve işeme bozukluğunun birlikte bulunduğu 44 hastamızda işeme bozukluklarının dağılımı şöyledir: 31 hastada aşırı etkin mesane AEM (%70,4), 10'unda işeme işlev bozukluğu (IIB) (%22,7), 3'ünde (%6,8) işemeyi geciktirme davranışı (IGD) saptanmıştır. Buna göre KFK'nın tedavisi ile düzenli bağırsak alışkanlığı kazanan hastalarımızda işeme bozukluklarının düzelmesinde başarı oranları şöyleydi: Tam iyileşme 18 hastada (% 40,9), iyileşme 9 hastada (%20,4) ve kısmi iyileşme 8 hastada (%18,2) sağlanabilmiş, 9 hastada (%20,4) iyileşme olmamıştır.
Sonuç: KFK'da içi gaita ile dolu, genişlemiş rektum mesaneye bası yaparak hem dolma hem de boşalma fonksiyonlarını bozar ve üriner inkontinans, idrar yolu enfeksiyonu gibi tablolara yol açar. KFK işeme bozukluğu tipleri içinde en sık AEM ile birlikte izlenir. Kabızlığın tedavisi ile en yüksek iyileşme AEM ve IGD olan çocuklarda görülür. IIB ise kabızlık tedavisine en az yanıt veren işeme bozukluğu tipidir.

Anahtar kelimeler: İşeme bozukluğu, kronik fonksiyonel kabızlık, ürodinami

ABSTRACT

Objective: Accompaniment of voiding dysfunctions in patients who suffer from CFC (Chronic Functional Constipation) is a frequent condition. OAB (Overactive Bladder), VP (Voiding Postponement) and DV (Dysfunctional Voiding) are the most frequently accompanying types of voiding disorders to CFC. We aimed to demonstrate both the most accompanying type of voiding dyfunction to CFC and the most treatment -responsive type of voiding dysfunction to CFC treatment. So it will be clear that which types of voiding dysfunctions can be treated by only standart therapy of CFC or need further treatment methods like medication, biofeedback therapy or neuromodilation.
Methods: Seventy-three patients who suffered both from CFC and voiding dyfunctions were examined in the Clinic of Pediatric Surgery of Tepecik Training and Research Hospital between 2007 and 2013, and 44 of them who had been treated succesfully with CFC, and had regular bowel functions were evaluated in the light of anamnesis, examination, and laboratory findings.
Results: Forty-four [19 (43.2 %) boys, and 25 (56.8%) girls] patients (aged between 5-13 years) whose treatments were successful, and as a result recovered their regular bowel movements were included in the study. The distribution of the voiding dysfunctions in our patient group who suffered from CFC were as follows; OAB(n= 31;70.4 %), DV (n=10 ; 22.7 %) and VP (n=3; 6.8 %). The recovery rates of voiding dysfunctions in our patients after succesful treatment of CFC were; Full recovery (n= 18 ;40.9 %), recovery (n= 9 ;20.4 %), partial recovery (n= 8 ; 18.2 %) and no improvement (n= 9; 20.4 %).
Conclusion: In CFC patients the dilated rectum filled with feces squeezes the bladder and disrupts both filling and emptying functions. The most accompanying voiding dysfunction to CFC is OAB. The best recovery is seen in OAB and VP after the successful treatment of CFC. DV gives the least response to the successful treatment of CFC.

Key words: Voiding dysfunction, chronic functional constipation, urodynami

Alındığı tarih: 30.07.2015
Kabul tarihi: 08.10.2015

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Mehmet Can, Erzene Mah. 119/2 Sk. No:4/2 Evka 3, Bornova-İzmir
e-mail: mcan267@yandex.com

GİRİŞ

İşeme bozuklukları ve kronik fonksiyonel kabızlık (KFK) arasındaki yakın fizyolojik bağ uzun zamandır bilinmektedir. KFK'nın tedavisi ile işeme bozukluklarının da düzeltilebildiğine dair pek çok yayın bulunmakla birlikte, bu ilişkiyi derinlemesine irdeleyen yayın azdır. KFK ile kliniğe başvuran hastalarda tabloya işeme bozukluklarının da eşlik ediyor olması hiç de ender görülen bir durum değildir. AEM (Aşırı Etkin Mesane-Overactive Bladder) ve İGD (İşemeyi Geciktirme Davranışı-Voiding Postponement) ve İİB (İşeme İşlev Bozukluğu-Dysfunctional Voiding) KFK'a en sık eşlik eden işeme bozukluğu türleridir. Söz konusu işeme bozuklukları primer veya sekonder olabilir. Tuvalet eğitimini takiben 6 aydan daha uzun bir süre kuru kalamamış çocuklarda primer enürezisden, 6 aydan daha uzun bir süre kuru kalabilmiş çocuklarda ise sekonder enürezisden söz edilir. Hangi tip işeme bozukluklarının KFK tedavisi ile düzeltilebildiği, işeme bozukluğu tiplerinin yeniden tanımlandığı bu son dönemde daha da önem kazanmıştır. Çalışmamızda amaç, hangi işeme bozukluğu türlerinde standart işeme rejimi ve KFK tedavisinin yeterli olabileceğini, hangi tip işeme bozukluklarında ise ilaç tedavisi, biofeedback tedavi, nöromodülasyon veya TAK (temiz aralıklı kateterizasyon) gibi ileri tedavi seçeneklerinin düşünülmesi gerektiği konusuna ışık tutmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Cerrahisi Kliniğine bağlı kabızlık ve işeme bozukluğu polikliniklerinde yürütüldü. Bu amaçla 2007-2013 yılları arasında takip edilen hastalardan kabızlık ve işeme bozukluğunun birlikte görüldüğü 73 hasta incelenmiş ve KFK tedavisinde başarı sağlanan ve düzenli bağırsak alışkanlığı kazanmış olan 44 hasta öykü, muayene ve laboratuvar verileri ışığında değerlendirilmiştir.

Nöropatik bir nedeni olmadan sık idrara çıkma, acil işeme hissi ve/veya gündüz ve gece inkontinansı olan KFK hastaları çalışmaya dâhil edilmiştir. Monosemptomatik noktürnal enuresis (MNE) saptanan hastalar ile organik kökenli kabızlık ve işeme bozuklukları çalışma dışında bırakılmıştır. KFK' nın tedavisine yönelik olarak ilk aşamada var olan fekal birikimler lavmanlarla boşaltılmakta ve oral medikal tedavi ile ve gereğinde yine lavmanlar kullanılarak boş kalması sağlanmaktadır. İdame tedavide bağırsak hareketlerinin düzenli ve normal olmasına yönelik diyet ve davranış değişiklikleri ile laksatifler kullanılmaktadır. Hastalar aylık kontrollerle takip edilmekte ve haftada en az 4 kez normal miktar ve kıvamda gaita yapmaya başlayan hastalarda tedavi düzenli bağırsak alışkanlığı kazanmaları amacıyla en az 6 ay daha devam ettirildikten sonra ilaç dozları azaltılarak kesilmekte ve hastalar takipten çıkmaktadır. Bu hastalara kabızlık tedavisi ile birlikte, düzenli aralıklarla tuvalete götürülmesi akşamları sıvı alımının azaltılması gibi önerilerle standart işeme rejimi de uygulatılmıştır.

Çalışmada yer alan hastalarda tedavi başarısı ICCS'in önerdiği sınıflamaya göre aşağıdaki şekilde yapılmıştır:

1. İyileşme yok: Semptom sıklığında %0-%49 azalma
2. Kısmi iyileşme: Semptom sıklığında %50-%89 azalma
3. İyileşme: Semptom sıklığında %90'dan fazla azalma
4. Tam iyileşme: Semptom sıklığında %100 azalma veya ayda birden az semptom

Toplanan verilerin analizi SPSS 11.5 paket programında yapılmıştır. Verilerin kategorik karşılaştırmaları için Pearson Chi-Square ve McNemar testi, tedavi öncesi ve sonrası sayısal verilerin analitik karşılaştırmasında Wilcoxon testi kullanılarak istatistiksel anlamlılık eşik düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

KFK ile işeme bozukluğu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla 2007-2012 yılları arasında takip edilmiş hastalardan KFK ve işeme bozukluğunun birlikte görüldüğü 73 hasta incelenmiştir. Hastaların 29'unda tedaviyi yarıda bırakma, yeterli uyumu göstermeme, tedavi sonrası nüks vb. nedenlerle KFK iyileşmemiştir. KFK tedavisinde başarı sağlanan ve düzenli bağırsak alışkanlığı kazanmış olan 44 hastanın yaşları 5-13 yaş arasında değişmektedir. Ortalama yaş 8,75 (±2,42)'tir. Çalışma kapsamındaki hastaların 19'u erkek (%43,2), 25'i kızdır (%56,8).

KFK ve işeme bozukluğunun birlikte bulunduğu 44 hastamızda işeme bozukluklarının dağılımı şöyledir: 25 hastada aşırı etkin mesane AEM (%56,8), 10'unda işeme işlev bozukluğu (İİB) (%22,7), 3'ünde (%6,8) işemeyi geciktirme davranışı (İGD) saptanmıştır. İşeme bozukluğu semptomları olan altı (%13,6) hastamızda ürodinamik olarak patoloji saptanamamıştır.

ICCS tarafından en son yayınlanan standardizasyon raporunda (1) işeme bozukluklarında tedavi başarısını tam iyileşme, iyileşme, kısmi iyileşme ve iyileşme yokluğu şeklinde gruplandırmayı önermiştir. Buna göre KFK'nın tedavisi ile düzenli bağırsak alışkanlığı kazanan hastalarımızda işeme bozukluklarının düzelmesinde başarı oranları şöyledir: Tam iyileşme 18 hastada (%40,9), iyileşme 9 hastada (%20,4) ve kısmi iyileşme 8 hastada (%18,2) sağlanabilmiş, 9 hastada (%20,4) iyileşme olmamıştır (Tablo 1).

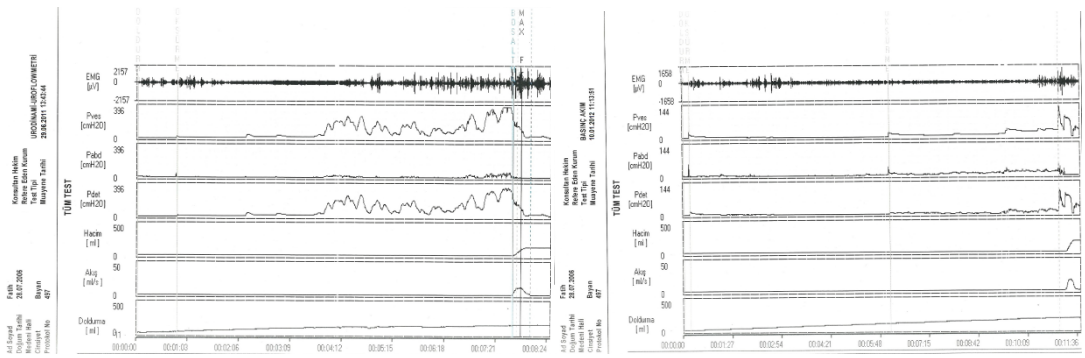
Sonuç olarak, toplam 27 hastada (%61,4) semptomlarda %90 ve üzerinde düzelme sağlanmıştır. Elde edilen sonuçlar Pearson Chi-Square testi ile analiz edildiğinde KFK'nın tedavisi ile işeme bozukluklarındaki düzelme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,02).

Tablo 1.

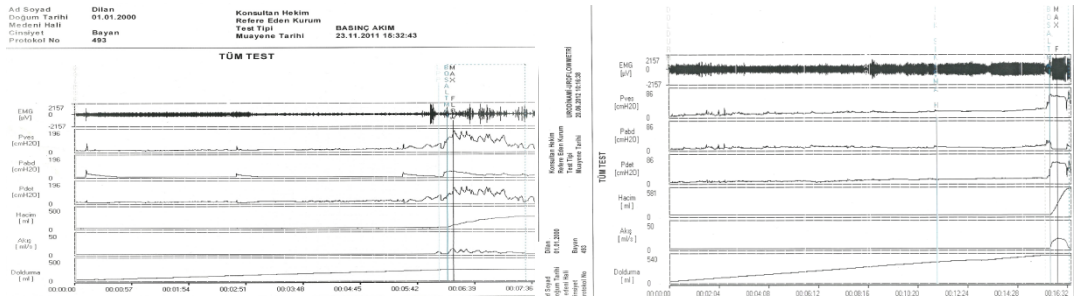
Tanı (No)	Tam iyileşme	İyileşme	Kısmi iyileşme	İyileşme yok
AEM (25)	9 (%36)	6 (%24)	5 (%20)	5 (%20)
İİB (10)	1 (%10)	2 (%20)	3 (%30)	4 (%40)
İGD (3)	2 (%67)	1 (%33)		
Ürodinamik patoloji saptanmayan (6)	6 (%13,6)			

İşeme bozukluğu semptomları olan ancak ürodinamik patoloji saptanmayan hastaların tamamında düzenli bağırsak alışkanlığı sağlandıktan sonra bu semptomlar tamamen kaybolmuş ve hastalarda inkontinans düzelmiştir. AEM saptanan hastalarda tedavi başarısı %60'dır (Şekil 1).

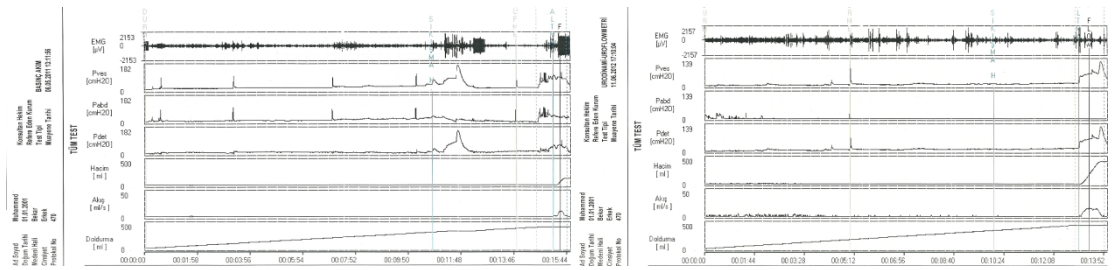
Şekil 1'de kabızlığı tuvalet terbiyesi öncesinde başlayan ve işeme bozukluğu sekonder tipte olan 5 yaşında bir erkek hastanın tedavi öncesi ve sonrası ürodinamisi görülmektedir. Ani sıkışma hissi, tutma manevraları, gece ve gündüz inkontinansı olan hastanın ürodinamik tanısı AEM' dir. Hastanın hem kabızlığı hem de işeme ile ilgili yakınmaları 12 aylık tedavi sonunda tamamen düzelmiştir. Hastanın ürodinamisinde tedavi öncesinde var olan instabil detrusor kasılmaları, kompliyans yüksekliği tedavi sonrası tamamen düzelmiş görülmektedir. Kabızlık ve AEM'nin birlikte görüldüğü pek çok hastada kabzılığın etkin tedavisi ile AEM düzeltilebilir. Serimizde bu oran %60'tır.



Şekil 1. AEM saptanmış ve KFK tedavisi ile tam iyileşme sağlanan hastada tedavi öncesi ve sonrası ürodinami.



Şekil 2. İİB olan hastada KFK tedavisi öncesi ve sonrasında ürodinami.



Şekil 3. İGD tanılı hastada KFK tedavisi öncesi ve sonrası ürodinami.

Çalışmamızda İİB olan hastaların tedavisinde başarı oranları düşük kalmış, %30'unda iyileşme görülmüştür.

Şekil 2'de ise kabızlık bulguları tuvalet terbiyesi öncesinde başlayan ve işeme bozukluğu sekonder tipte olan 10 yaşında bir kız hastanın ürodinamisi görülmektedir. Hasta kabızlık, sık idrara çıkma ani sıkışma hissi tutma manevraları ve gündüz inkontinansı yakınmaları ile başvurdu. Ürodinamik tanısı İİB olan hastanın kabızlık ve işeme bozukluğuna dair yakınmaları 9 aylık tedavi sonrası tamamen düzeldi. Tedavi öncesi ürodinamide görülen stakkato (kesintili) işeme ve yüksek rezidünün tedavi sonrası düzeldiği görülmektedir. Bu hastada İİB'na erken yaşlarda başlayan kabızlığın yol açmış olduğu söylenebilir. Ancak çoğu İİB hastasında durum tam tersidir ve bu hastalarda kabzılık tedavi edilse bile İİB düzeltilemez ve biofeedback tedavi gibi ileri tedavi seçeneklerine gereksinim duyulur.

İGD olan hastalarda tabloya yüksek oranda KFK ve enkoprezis de eşlik eder. İGD tanısı koyduğumuz 3 hastamızın tamamında semptomlar %90'dan fazla iyileşmiştir.

Şekil 3'te kabızlık yakınmaları tuvalet eğitimi sonrasında başlayan ve işeme bozukluğu sekonder tipte olan 10 yaşında erkek hastanın tedavi öncesi ve sonrası ürodinamisi görülmektedir. Hastada başvuru sırasında var olan kabızlık, kararsız işeme (hesitancy), ani sıkışma hissi, tutma manevraları ve gündüz inkontinansı yakınmaları 13 aylık tedavi sonrası tamamen iyileşti. Tedavi öncesinde yapılan ürodinamisinde saptanan kompliyans yüksekliği, artmış mesane kapasitesi, azalmış işeme hacmi ve yüksek rezidüel hacim tedavi sonrasında düzeliş görülmektedir. Kabızlıkla birlikte görülen İGD'nda etyolojik neden kabızlığın kendisidir ve etkin bir kabızlık tedavisi ve standart işeme rejimin uygulanması ile sorun tamamen düzeltilebilmektedir.

TARTIŞMA

Kabızlık çocuklarda çok sık rastlanan yakınmalardan biridir ve bunların büyük çoğunluğunu KFK hastaları oluşturur. KFK' da içi gayta ile dolu, genişlemiş rektumun mesaneye bası yaparak hem dolma hem de boşalma fonksiyonlarını bozduğu ve bunun da üriner inkontinans, İYE gibi tablolara yol açtığı uzun zamandır bilinmektedir [2-7]. Ancak tam tersi bir

şekilde sıkışma inkontinansı olan hastalarda idrar kaçırmayı önlemek için tonusu artmış pelvik taban, KFK oluşumuna katkıda bulunabilir [8]. Detrussor aşırı aktivitesi, kabızlık ve işeme sıklığında azalma gibi semptomlarla ortaya çıkan bağırsak ve mesanenin boşaltılması ile ilgili fonksiyonel bozukluklar bazı kaynaklarda [9] disfonksiyonel eliminasyon sendromu (DES) adıyla tanımlanıyor olsa da, ICCS KFK'yı üriner inkontinans ile birlikte görülebilen durumlardan biri olarak değerlendirmiş ve eliminasyon sendromu gibi genel ve spesifik olmayan tanımlardan kaçınılması gerektiğini belirtmiştir [1]. Oysa KFK ve işeme bozuklukları birbirlerinin etiyolojisinde önemli yer tutan iki hastalıktır ve eğer bir hastada ikisi birden varsa hasta daha karmaşık ve uzun bir tedavi sürecine gereksinim duyar. Tek başına fonksiyonel kabızlığı olan bir hasta ile tabloya İİB ve/veya AEM eklenmiş hastada tedavi yaklaşımı farklı olmalıdır. Bu anlamda DES, henüz yaygın olarak kullanılmasa da bu iki durumun birlikteliğini gösteren önemli bir tanımdır. Ancak henüz genel kabul görmediğinden çalışmamızda bu tanımı kullanmaktan kaçındığımızı da belirtmeliyiz.

KFK genellikle urge sendromu (aşırı etkin mesane), disfonksiyonel işeme (işeme işlev bozukluğu) ve tembel mesane (az etkin mesane) ile birlikte görülür [10,11]. AEM hastalarında başvuru yakınmaları gündüz idrar kaçırma, ani sıkışma hissi (urgency), küçük miktarlarda sık sık işeme, yatak ıslatma ve idrar yolu infeksiyonudur. AEM'li çocukların %90'ında aynı zamanda KFK' da eşlik eder [27]. Gündüz inkontinansı olan pek çok çocuğun idrar tutma manevralarını kullanarak işemeyi geciktirmeyi alışkanlık hâline getirdikleri aileleri tarafından belirtilir. Bu hastalarda genellikle işeme sıklığı azalmıştır ve sürekli dolu mesane ani sıkışma hissine yol açar. Bazı çocukların inkontinansı azaltmak için sıvı alımını da azalttıkları gözlenebilir. Bu hastalarda işemeyi geciktirme davranışı (İGD)'ndan söz edilir. Az etkin mesane tanımı ise eski tanım olan tembel mesane yerine ICCS tarafından önerilmektedir. Bu tanım işeme sıklığı azalmış ve tam bir işeme yapmak için batın içi basıncı artırması gereken hastalarda kullanılır. Çalışmamızda incelenen 25 hastada AEM (%56,8) 10'unda İİB (%22,7), 3'ünde (%6,8) İGD saptanmıştır. İşeme bozukluğu semptomları bulunan 6 hastamızda (%13,6) ürodinamik olarak patoloji saptanamamıştır. Sonuç olarak, işeme bozukluğu semptomları olan her hastada ürodinamik bulgu gösterilemeyebilir. Örneğin, Tokgöz ve ark. [10] yaptığı çalışmada, KFK'sı da bulunan üriner inkontinanslı hastaların %3,3'ünde İGD, %79'unda AEM saptamışlar, %16,7'sinde ürodinamik bulgu olmadığını belirtmişlerdir. Combs üriner inkontinansı olan hastaların %60'ında AEM %20'sinde İİB, %11'inde Hinman sendromu ve %9'unda İGD saptamıştır [12]. Hoebeke üriner inkontinanslı 1000 hastayı incelemiş ve %58 AEM, %32 İİB ve %4 İGD ve Hinman sendromu saptamış, KFK'sı olan hastalarda da bu oranların benzer olduğunu belirtmiştir [8]. Çalışmamızda ise hastaların %56,8 inde AEM, %22,7'sinde İİB ve %6,8'inde İGD saptanmıştır.

KFK'ya hangi tip işeme bozukluğunun eşlik ettiğini gösteren çok sayıda çalışma olmasına rağmen, KFK'nın tedavisinin işeme bozukluklarının düzeltilmesi üzerindeki etkinliğini gösteren çalışmalar daha azdır. Birkaç yazar KFK tedavisinin mesane semptomlarını düzelttiğini gösteren çalışmalar yapmışsa da bu konunun temel karakteristikleri ortaya konmamıştır [9,13,14]. O'Regan rektal manometri ile tanı koyduğu 22 hastanın tamamında detrussor instabilitesi saptamış KFK'sı iyileşen 17 hastanın 14'ünde (%82) tam düzelme 3 hastada (%18) kısmi düzelme sağlandığını bildirmiştir [6]. Anagnostopoulos 20 hasta ile yaptığı çalışmada %65 tam iyileşme %15 kısmi iyileşme [2], Loening-Baucke ise kronik kabızlığı ve enkoprezisi bulunan hastalarını 12 aylık kabızlık tedavisi sonrası yeniden değerlendirmiş ve KFK tedavisinde başarı sağladığı hastaların %89'unda gündüz, %63'ünde gece işeme bozukluğunun düzeldiğini belirtmiştir [13]. Erickson KFK'sını polietilen glikol 3350 ile tedavi ettiği 45 hastanın 44'ünde (%98) işeme ile ilgili bulguların tamamen düzeldiğini bildirmiştir [14]. Gece idrar kaçırması olan ve direkt karın grafisinde rektum çapı/pelvis çapı oranına bakılarak rektumu normalden geniş ölçülen KFK hastala-

rının %80'inde kabızlık tedavisi ile rektum çapı normale döndükten sonra gece inkontinansı iyileştirilebilmiştir [15]. Allen ise rektumda fekal distansiyonu olan 12 hastanın tedavisinden sonra işeme bozukluklarının 3 hastada (%25) tam, 2 hastada (%17) belirgin 2 hastada (%17) hafif düzelme olduğunu, 3 hastada (%25) ise hiç düzelme olmadığını belirterek bu konuda yayınlanan en düşük oranları vermiş ancak bu oranların hasta sayısının azlığına bağlı olabileceğini ifade etmiştir [16]. Aynı yazar başka bir çalışmasında, yalnızca saatlik işeme takibi ile hastaların %45'inde inkontinans bulgularında anlamlı düşme olduğunu göstermiştir [17]. Dikkat edilirse bu çalışmalarda KFK tedavisi sonrası işeme bozukluklarında düzelme oranları genel olarak gösterilebilmiştir. Çalışmamızda ise KFK'a eşlik eden işeme bozuklukları güncel tanımlara göre sınıflandırılarak hangi işeme bozukluğu tipinde ne ölçüde düzelme sağlanabildiği gösterilmeye çalışılmıştır. Buna karşın çalışmamızda altgrupları oluşturan primer, sekonder enuresis ve gece, gündüz inkontinansı olan hastalar hakkında bir yargıya varabilmek için hasta sayılarımız yetersizdir.

İşeme bozukluğu semptomları olan ancak ürodinamik patoloji saptanmayan hastalarımızın tamamında düzenli bağırsak alışkanlığı sağlandıktan sonra semptomlar tamamen kaybolmuştur. AEM saptanan hastalarımızda tedavi başarısı %60'tır. AEM tedavisinin temel taşlarından biri konstipasyonun engellenmesidir [18]. Rektal kitlenin basısına bağlı olarak detrussordaki gerilme reseptörlerinin uyarılması ile kontraksiyonların olması AEM gelişmesinde etkili olabilir [19]. Özellikle KFK öyküsü olan hastalarda ortaya çıkan sekonder enürezisin bu mekanizma ile geliştiğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda yeralan hastaların 18'inde (%40,9) KFK'a eşlik eden inkontinans sekonder tipteydi. Bu hastalarda kabızlığın düzeltilerek düzenli bağırsak alışkanlığının kazandırılması hastaların büyük kısmında hem kabızlık hem de idrar kaçırma semptomlarının kaybolmasını sağlar [20]. Ancak tam tersi bir şekilde sıkışma inkontinansı olan hastalarda idrar kaçırmayı önlemek için tonusu artmış pelvik taban, KFK oluşumuna katkıda bulunabilir [8]. İşeme bozukluğu primer olan hastalarda tuvalet eğitimi sonrası ortaya çıkan KFK ise bu mekanizmayı akla getirmektedir. Çalışmamızda yer alan hastaların 5'inde (%11,3) primer inkontinans varken, KFK tuvalet eğitimi tamamlandıktan sonra ortaya çıkmıştır. Tuvalet eğitimi öncesinde başlayan kabızlığı ve primer enürezisi olan hastalarda ise bu iki mekanizmanın karmaşık ilişkisi söz konusudur ve hangisinin daha ön planda olduğunu anlamak zordur.

AEM'li hastalarda mesane rehabilitasyonu ve üroterapi, farmakoterapi, biofeedback tedavi ve nöromodülasyon gibi tek başına veya kombine olarak uygulanabilen tedavi yöntemleri tanımlanmışsa da altta yatan KFK ve İYE gibi durumların öncelikle tedavi edilmesi gerekir. Bu hastalarda ancak gaytanın düzenli çıkışı sağlandıktan sonra tedavi mesanedeki patolojiye odaklanmalıdır [9]. Çoğu zaman ilk olarak tercih edilen sıvı alımının azaltılması ve antikolinerjik kullanımı bu hastalarda kabızlık ve idrar kaçırma yakınmalarını artırır ve tedavinin başarısızlığına yol açar [21,22].

İİB olan hastalarda görülen pelvik taban aşırı aktivitesinin tedavisi ise daha zordur. AEM'li hastalarda idrar kaçırmamak üzere artan pelvik taban tonusu ilerleyen dönemde İİB'na yol açabilmektedir. Daha önce de belirtmiş olduğumuz gibi aynı mekanizma KFK'ya da yol açar. Bu mekanizma ile gelişen İİB işeme disfonksiyonunun ilerlemiş bir evresi olarak düşünülebilir. Bu durum neden İİB olan hastaların tedavisinin daha zor olduğunu açıklamaktadır. Konunun araştırıldığı ilk yıllarda ortaya atılan, "KFK'nın ortadan kaldırılması istemli eksternal üretral sfinkter kasılmasını ortadan kaldırarak normal işeme paterninin kazanılmasına yol açar," [5] şeklindeki görüşün tüm KFK hastaları için geçerli olduğunu söylemek olası değildir. Araştırmalar hidrasyon, bağırsak alışkanlıklarının düzenlenmesi, saatlik işeme, pelvik kasların gevşemesini sağlayan temel yöntemlerin öğretilmesi gibi standart terapi yöntemlerinin başarısının düşük olduğunu ve tedavi için uzun süreli kombine tedaviler gerektiğini göstermiştir [9]. Buna rağmen, Hellström bu hastalarda tek başına saatlik işeme uygulanmasının %30-50 başarı sağladığını iddia etmiştir [23]. Weinar ise saatlik işeme,

sıvı rejiminin düzenlenmesi, pelvik taban egzersizleri ve işeme günlükleri ile düzenli işeme takibi yapılmasının hastaların %60'ında gündüz idrar kontrolünü iyileştirdiğini göstermiştir [24]. Chrzan disfonksiyonel işeme ile birlikte persistan rektal dilatasyonu olan 50 hastasına başlangıçta 2 hafta boyunca her gün, ardından 6-12 ay boyunca haftada 3 kez 20 ml/kg su ile rektal yıkama yapmış ve hastaların %60'ında ürolojik semptomların iyileştiğini bildirmiştir [25]. Çalışmamızda İİB olan hastaların tedavisinde bu kadar yüksek başarı oranları sağlanamamış, %30'unda iyileşme görülmüştür. İİB olan KFK hastalarında etkili tedavi, standart terapi ve davranış değişikliklerinin yeni gelişmekte olan üroterapi, biofeedback ve nöromodülasyon gibi yöntemlerle kombine edilmesi ile sağlanabilir.

İGD olan hastalarda tabloya yüksek oranda KFK ve enkoprezis de eşlik eder [22]. İGD tanısı koyduğumuz 3 hastamızın tamamında semptomlar %90'dan fazla iyileşmiştir. Thom işeme, dışkılama ve diyet alışkanlıklarının değiştirilmesi ile AEM veya İGD olan 50 hastanın %68'inde iyileşme sağlandığını göstermiştir [26]. Çalışmamızda bu oran %64,3'tür.

SONUÇ

KFK'da içi gayta ile dolu, genişlemiş rektum mesaneye bası yaparak hem dolma hem de boşalma fonksiyonlarını bozar ve üriner inkontinans, idrar yolu enfeksiyonu gibi tablolara yol açar. KFK işeme bozukluğu tipleri içinde en sık AEM ile birlikte izlenir. Sırasıyla İİB ve İGD da KFK'a eşlik eden diğer sık görülen işeme bozukluklarıdır. Bunlar içinde kabızlığın tedavisi ile en yüksek iyileşme AEM ve İGD olan çocuklarda görülür. İİB ise kabızlık tedavisine en az yanıt veren işeme bozukluğu tipidir. KFK ile işeme bozuklukları arasında karmaşık ve birbirini artıran bir ilişki vardır. KFK düzeltilmeden başlanan sıvı kısıtlaması ve antikolinerjik ilaç kullanımı gibi yöntemler KFK'yı artırarak tedaviyi olanaksız hâle getirebilir. Bu nedenle tedavide ilk aşama kabızlığın düzeltilmesi olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Neveus T, Von Gontard A, Hoebeke P, Hjalmas K, Bauer S, Bower W, Jorgensen TM, Rittig S, Walle JV, Yeung CK, Djurhuus JC. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Report from the standardization comettee of the international children's continence society. *The Journal of Urology* 2006;176:314-324. http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(06)00305-3
2. Anagnostopoulos D, Mavromihalis J, Markantonatos A, Lappas E. Constipation:A cause of enuresis. *Ped Surg Int* 1989;4:171-174. http://dx.doi.org/10.1007/BF00181980
3. Gallo D, Presman D. Urinary retention due to fecal impaction in children. *Pediatrics* 1970;45:292-294.
4. Neumann PZ, De Domenico IJ, Nogrady MB. Constipation and urinary tract infection. *Pediatrics* 1973;52:241-245.
5. O'Reagan S, Yazbeck S, Schick E. Constipation, bladder instability, urinary tract infection syndrome. *Clin Nephrol* 1985;23:152-154.
6. O'Reagan S, Yazbeck S, Hamburger B, Schick E. Constipation: A commonly unrecognized cause of enuresis. *Am J Dis Child* 1986;110:260-261. http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.1986.02140170086039
7. Shopfner CE. Urinary tract pathology associated with constipation. *Radiology* 1968;90:865-877. http://dx.doi.org/10.1148/90.5.865
8. Hoebeke P, Van Laecke E, Van Camp C, Raes A, Van De Walle J. One thousand video-urodynamic studies in children with non-neurogenic bladder sphincter dysfunction. *BJU Int* 2001;87:575-580. http://dx.doi.org/10.1046/j.1464-410X.2001.00083.x
9. Tekgül S, Nijman RJM, Hoebeke P, Cannings D, Bower W, Von Gontard A. Diagnosis and management of urinary incontinence in childhood. Pediatric incontinence guide. *Committee* 9.
10. Tokgöz H, Tan MÖ, Şen İ, İlhan MN, Biri H, Bozkırlı İ. Assessment of urinary symptoms in children with dysfunctional elimination syndrome. *Int Urol Nephrol* 2007;39:425-436. http://dx.doi.org/10.1007/s11255-006-9062-0
11. Irkılata HC, Örs AÖ, Kibar Y, Sakallıoğlu O, Dayanç M. Alt üriner sistem işlev bozukluğu olan çocuklarda üroflow-EMG paternleri. *Türk Üroloji Dergisi* 2007;33(3):334-338.
12. Combs AJ, Van Batavia JP, Fast AM, Glassberg KI. Dysfunctional elimination syndromes: Are encopresis and constipation associated with specific lower urinary tract conditions? *Journal of Urology* 2012;187:4. http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2012.02.682
13. Loening-Baucke V. Urinary incontinence and urinary tract infection and their resolution with treatment of chronic constipation of childhood. *Pediatrics* 1997;100:2. http://dx.doi.org/10.1542/peds.100.2.228
14. Erickson BA. Polyethylene glycol 3350 for constipation in children with dysfunctional elimination. *J Urol* 2003;170(4 Pt 2):1518-20. http://dx.doi.org/10.1097/01.ju.0000083730.70185.75
15. Hodges SJ, Anthony EY. Occult megarectum-A commonly unrecognized cause of enuresis. *Pediatric Urology* 2012, 421-424.
16. Allen HA, Austin JC, Boyt MA, Hawtrey CE, Cooper CS. Evaluation of constipation by abdominal radiographs correlated with treatment outcome in children with dysfunctional

elimination. *J Urol* 2007;69(5):966-969. http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2007.01.054
17. Allen HA, Austin JC, Boyt MA, Hawtrey CE, Cooper CS. İnitial treatment of timed voiding is warranted for all children with daytime incontinence. *J Urol* 2007;69:962-965. http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2007.01.049
18. Yücel S, Baykara M. Çocuklarda aşırı aktif mesane sendromu ve patofizyolojisindeki yeni görüşler. *Türk Üroloji Dergisi* 2008;34(3):345-353.
19. Homsy YL, Austin PF. Dysfunctional voiding disorders and nocturnal enuresis. *Clin Ped Urol* 2002, 345-370.
20. Hein HA. Who should accept primary responcibility for encopretic child? A succesful pediatric program based on dietary control, bowel training and family concueling. *Clin Pediatr* 1978;17:67-70. http://dx.doi.org/10.1177/000992287801700110
21. Franco İ. Functional bladder problems in children, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Pediatr Clin N Am* 2012;59:783-817. http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2012.05.007
22. Kuhn S, Natale N, Siemer S, Stoeckle M, Von Gontard A. Clinical differences in daytime wetting subtypes: Urge incontinence and postponed voiding. *J Urol* 2009;182:1967-1972, October. http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2009.03.023
23. Hellstrom AL. Rehabilitation of the dysfunctional bladder in children: method and 3 year follow up. *J Urol* 1987;138:847-849.
24. Wiener JS. Long term efficacy of simple behavioral therapy for daytime wetting in children. *J Urol* 2000;164:786-790. http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(05)67313-2
25. Chrzan R, Klijn AJ, Vijverbrg MAW, Sikkel F, De Jong TPVM. Colonic washout enemas for persistent constipation in children with recurrent urinary tract infections based on dysfunctional voiding. *J Urol* 2008;71:607-610. http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2007.11.136
26. Thom M, Campigotto M, Vemulakonda V, Coplen D, Austin PF. Management of lower urinary tract dysfunction: A stepwise approach. *J Ped Urol* 2012;8:20-24. http://dx.doi.org/10.1016/j.jpurol.2011.01.004
27. Loening-Baucke V. Urinary incontinence and urinary tract infection and their resolution with treatment of chronic constipation of childhood. *Pediatrics* 1997;100:2. http://dx.doi.org/10.1542/peds.100.2.228

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2016; 6(1):73-77
doi:10.5222/buchd.2016.073

Klinik Araştırma

Erzurum ilinde 1-18 yaş çocuklarda histopatolojik olarak Helicobacter pylori sıklığı

Histopathological frequency of Helicobacter pylori in children aged between 1-18 years in the Erzurum province

Şenay ERDOĞAN DURMUŞ[1], Hilal BALTA[1], Sevilay AKALP ÖZMEN[1], Ali KURT[2], İlknur ÇALIK[1], Ahmet Erkan BİLİCİ[1], Fazlı ERDOĞAN[1]

[1]Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Erzurum
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum SUAM Tıp Fakültesi, Erzurum

ÖZ

Amaç: Çalışmamızda Erzurum ilinde, pediatrik yaş grubunda üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopilerinde Helicobacter pylori (HP) sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.
Yöntemler: Temmuz 2014-Mayıs 2015 döneminde, hastanemizde üst GİS endoskopisi uygulanmış, antrum biyopsisi alınmış, 1-18 yaş arası, 59 olgu çalışmaya alındı ve retrospektif olarak incelendi. Antrum biyopsileri hemotoksilen-eozin ve modifiye Giemsa yöntemi ile boyanarak ışık mikroskobunda değerlendirildi. Mononükleer hücre infiltrasyonu, nötrofil infiltrasyonu, atrofi, intestinal metaplazi, HP varlığı incelendi ve Sydney Sistemine göre negatif (0), hafif (+1), orta (+2), şiddetli (+3) olarak sınıflandırıldı.
Bulgular: Çalışmaya alınan olguların 38 (%64,4)'i kız, 21 (%35,6)'i erkek olup, yaş ortalamaları 11,84±4,88 yıl idi. Otuz altı olguda (%61,01) değişik şiddetlerde HP tespit edildi. Cinsiyet bakımından HP oranları erkek olgularda %66,66 (14/21), kızlarda %57,89 (22/38) idi. Bir-beş yaş, 6-10 yaş, 11-18 yaş gruplarında HP sıklığı sırasıyla %57,14, %56,25, %63,88 idi. HP tespit edilen olguların %33,33'ünde hafif (+1), %52,78'inde orta (+2), %13,89'unda şiddetli (+3) oranda HP izlendi. HP pozitif 36 olgunun tümünde değişik derecelerde mononükleer hücre infiltrasyonu, 33'ünde değişik derecelerde nötrofil infiltrasyonu izlendi.
Sonuç: Erzurum ilinde endoskopik biyopsilerde pediatrik yaş grubunda HP sıklığı %61,01'dir. Bir-beş yaş arası çocuklarda HP sıklığı %57,14 oranında saptanmış olup ülkemizin batısında ve Batı ülkelerinde yapılan çalışmalara göre daha yüksek bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Helicobacter pylori, çocukluk çağı, histopatoloji

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study is to investigate the frequency of Helicobacter pylori (HP) in upper gastrointestinal (GI) endoscopies performed in children living in the Erzurum province.
Methods: Fifty-nine patients aged 1-18 years who had undergone upper GI endoscopy, and antral biopsies between July 2014, and May 2015 in our hospital were included in the study and analyzed retrospectively. Antrum biopsy specimens were stained with hematoxylin-eosin and modified Giemsa and evaluated by light microscopy. presence of mononuclear cell infiltration, neutrophil infiltration, atrophy, intestinal metaplasia, HP was investigated and classified as negative (0), mild (+1), moderate (+2), severe (+3) according to the Sydney system.
Results: Thirty-eight patients were female (64.4%) and 21 participants were male (35.6%) and the mean age of the study population was 11.84 ± 4.88 years. HP with varying rates was found in 36 cases (61.01%). HP was foumd in 66.66% (14/21) of male, and 57.89% (22/38) of female patients. The frequencies of HP were detected to be 57.14%, 56.25%, and 63.88% in age groups of 1-5, 6-10, and 11-18 years, respectively patients demonstrated mild (33.33%), moderate (52.78%), and severe (13.89%) degrees of HP positivity. Mononuclear, and neutrophil cell infiltrations in 36, and 33 HP positive patients, respectively.
Conclusion: In the Erzurum province HP was detected in 61.01% of endoscopic biopsies in the pediatric age group. While HP positivity was detected 57.14% of the patients aged 1-5 years This incidence of HP is higher than those found in the studies performed in western regions of our country, and western countries.

Key words: Helicobacter pylori, pediatric age, histopathology

Alındığı tarih: 23.11.2015
Kabul tarihi: 06.01.2016

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Şenay Erdoğan Durmuş, Dr. Refik Saydam Cad. Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, 25000-Erzurum
e-mail: senayerdgn@gmail.com

GİRİŞ

Gram negatif, sarmal şekilli bir bakteri olan Helicobacter pylori (HP) dünyanın her tarafında ve dünya nüfusunun yaklaşık yarısında enfeksiyona neden olmaktadır. HP, kronik gastrit, duodenum ve mide ülseri, atrofik gastrit ve intestinal metaplazinin en önemli nedenidir [1,2]. Mide ülseri rekürrensinde rol oynadığı ve gastrik malignensileri tetikleyici bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bakterinin eradikasyonu ile mide ülseri seyrinin değiştiği, rekürrens olmadığı, gastrik MALT-lenfoma gelişiminde azalma olduğu görülmüştür [3]. Gelişmekte olan ülkelerde HP, sıklıkla çocukluk çağında kazanılmakta olup, hem gelişmiş ülkelerde hem de gelişmekte olan ülkelerde görülme sıklığı yaş ile artmaktadır [1,2]. Ülkemizde pediatrik yaş grubunda HP sıklığı ile ilgili seroprevalans çalışmaları çok sayıdayken, histolojik olarak HP sıklığını araştıran çalışmalar oldukça azdır. Bu çalışmada Erzurum ilinde pediatrik yaş grubunda (1-18 yaş) HP sıklığının histopatolojik olarak değerlendirilmesi ve eşlik eden patolojilerin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Olgu seçimi:

Çeşitli gastrointestinal sistem (GİS) yakınmalarına yönelik üst GİS endoskopisi uygulanmış, antrum biyopsisi alınmış, 1-18 yaş arası, 59 olgu retrospektif olarak incelendi. Olgulara ait yaş, cinsiyet gibi parametreler patoloji raporlarından elde edildi. Olgular 1-5 yaş, 6-10 yaş, 11-18 yaş olarak gruplara ayrıldı.

Histopatolojik inceleme:

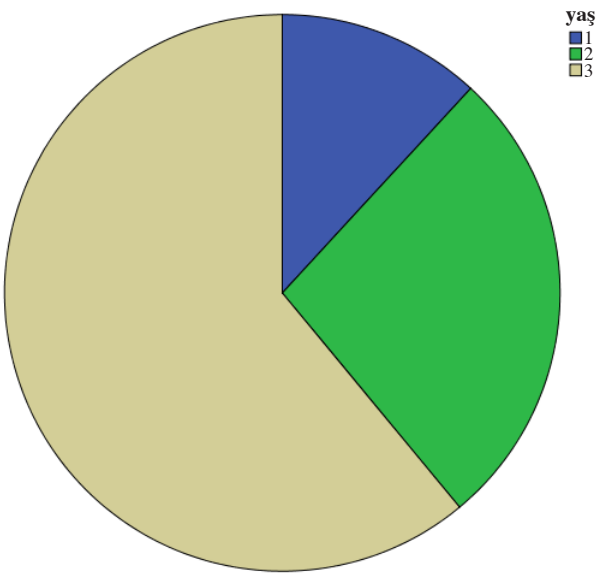
Olguların tümü formalinde fiske edilmişti. Doku takibinden sonra hazırlanan parafin bloklardan alınmış Hematoksilen-Eosin (H-E) boyalı preparatlar yine incelendi. HP incelemesi için histokimyasal olarak modifiye giemsa boyası kullanıldı. Olguların HP durumları, mononükleer hücre infiltrasyonu, nötrofil infiltrasyonu, atrofi ve intestinal metaplazi incelendi. Olgular Sydney Sistemine göre her bir parametre için yok (0), hafif (+1), orta (+2), şiddetli (+3) olarak sınıflandırıldı [4,5].

İstatistiksel analiz

Veriler SPSS 20.0 programı ile değerlendirildi. Ortalama değerler "aritmetik ortalama±standart sapma" olarak gösterildi. Gruplar arası karşılaştırmalar için ki-kare testi kullanıldı ve $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan olguların 38 (%64,4)'i kız, 21 (%35,6)'i erkek olup, yaş ortalamaları 11,84±4,88 yıl idi (yaş aralığı 1-18). Bir-beş yaş arası 7 olgu, 6-10 yaş arası 16 olgu, 11-18 yaş arası 36 olgu mevcuttu (Şekil 1). Otuz altı olguda (%61,01) değişik şiddetlerde HP tespit edildi. HP pozitif saptanan olguların %38,89'u (n:14) erkek, %61,11'i (n:22) kızdı. Cinsiyet ve HP arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Olguların yaşa göre dağılımında 1-5 yaş 7 olgunun 4'ünde (%57,16), 6-10 yaş 16 olgunun 9'unda (%56,25) ve 11-18 yaş 36 olgunun 23'ünde (%63,88) HP mevcuttu. HP saptanan olguların yaş ve cinsiyet dağılımları Tablo 1'de gösterilmiştir. Gruplara ayrılmadan yaş ve HP arasında anlamlı ilişki saptanır-



Şekil 1. Yaş gruplarının pasta dilimi grafikte yüzdelik dağılımları. (1: 1-5 yaş: %11,87, 2: 6-10 yaş: %27,12, 3: 11-18 yaş: %61,01).

ken ($p<0.05$) yaş gruplarıyla HP arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

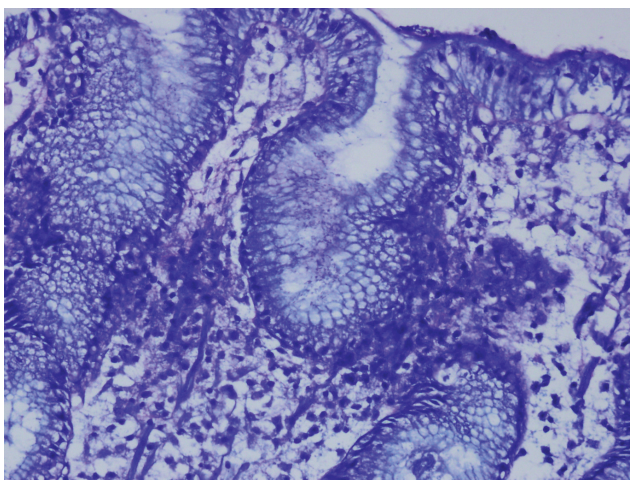
Tablo 1. Olguların yaş ve cinsiyet dağılımı.

	Olgu sayısı	HP pozitifliği (sayı)	HP pozitifliği (yüzde)
Yaş (yıl)			
*1-5 yaş	7	4	%57,14
*6-10 yaş	16	9	%56,25
*11-18 yaş	36	23	%63,88
Cinsiyet			
*Erkek	21	14	%66,66
*Kız	38	22	%57,89
Toplam	59	36	%61,01

HP tespit edilen olguların %33,33'ünde (n:12) hafif (+1), %52,78'inde (n:19) orta (+2), %13,89'unda şiddetli (+3) oranda HP izlendi. Bir-beş yaş arası olgularda ve erkek cinsiyette (+3) HP izlenmezken, kız cinsiyet ve 11-18 yaş aralığında (+3) HP izlenen olgular mevcuttu (Tablo 2, Resim 1).

Tablo 2. Olgularda yaşa ve cinsiyete göre HP şiddeti.

	HP (+) olgu sayısı	Hafif (+1)	Orta (+2)	Şiddetli (+3)
Yaş (yıl)				
*1-5 yaş	4	4	0	0
*6-10 yaş	9	3	5	1
*11-18 yaş	23	5	14	4
Cinsiyet				
*Erkek	14	5	9	0
*Kız	22	7	10	5



Resim 1. Gland lümeninde çok sayıda Helicobacter pylori izlenmekte (MGGx400).

HP saptanan 36 olgunun tümünde değişik derecelerde mononükleer hücre infiltrasyonu, 33 olguda değişik derecelerde nötrofil infiltrasyonu, 24'ünde lenfoid agregat ya da lenfoid folikül (LA/LF) izlendi. HP ile mononükleer hücre infiltrasyonu, nötrofil infiltrasyonu ve LA/LF varlığı arasında istatiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlendi ($p<0.05$). İntestinal metaplazi ve atrofi izlenen olgu olmadı.

TARTIŞMA

HP tanısında invaziv ve noninvaziv birçok tanı yöntemi kullanılmaktadır [6]. Değişik tanısal yöntemler arasında, histopatolojik HP tespiti çok önemli bir rol oynar. Aynı zamanda atrofi, inflamasyon derecesi ve bunlarla ilişkili gastrit, intestinal metaplazi ve mide kanseri gibi patolojiler hakkında daha ayrıntılı bilgi vermektedir [7]. HP tanısı rutin H-E boyama ile konulabilir. Tanı spesifitesini artırmak için pratikte en az iki boyama yöntemi tavsiye edilir. Rutin H-E boyama ve modifiye Giemsa diğer boyalardan daha avantajlı durumdadır [6,7]. Çalışmamızda da HP; H-E ve modifiye Giemsa ile boyalı preparatlarda ışık mikroskobunda değerlendirildi. HP varlığı ve şiddeti belirlendi.

HP tüm dünyada yaygın bir patojendir. Düşük sosyoekonomik düzey ve kalabalık yaşam koşulları enfeksiyon gelişme riskini kolaylaştırmaktadır [1]. HP'nin mide mukozasındaki prevalansı ve insidansı gelişmişlik oranlarına ve yaşa göre ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde prevalans %10-30 arasında iken, gelişmekte olan ülkelerde %60-85 oranındadır. Gelişmekte olan ülkelerde prevalans oranı yaşa bağlı artmakta, genel olarak 0-5 yaş arasında %5 olan oran, 30'lu yaşlarda %25'e, 60 yaş ve üzerinde ise %50'lere çıkmaktadır [8]. Altı ay-10 yaş arasındaki çocuklarda serokonversiyon oranları, Yemen'de %8,9, Ürdün'de %55,5, Tayvan'da %21,5 ve Afrika'da %72,8 olarak bildirilmiştir [9]. Türkiye'de yapılan seroprevalans çalışmalarında, HP sıklığı değişkendir. Van gölü havzasında 1-18 yaş grubu çocuklarda gaitada HP antijeni çalışılmış prevalans %39,9 oranında saptanmıştır [1]. Doğancı ve ark. [3] 6 ay-5 yaş arası çocuklarda HP seroprevalansını %73,33 oranında bulmuşlardır. Üç-yirmi yaş arası HP oranı-

nın incelendiği bir çalışmada, ise olguların %79,3'ünde anti HP IgG pozitifliği saptanmıştır [2]. Zonguldak ilinde 6 ay-15 yaş arası çocuklarda HP seropozitifliği %19,6 olarak izlenmiştir [10]. Çalışmamızda, 1-18 yaş arası çocuklarda histolojik yöntemle saptanan HP sıklığı %61,01 olarak saptanırken, bu oran 1-5 yaş, 6-10 yaş ve 11-18 yaş gruplarında sırasıyla %57,14, %56,25 ve %63,88'dir. Bu oranlar Batı ülkelerinde ve Türkiye'de yapılan bazı çalışmalarda bulunan oranlardan yüksektir. HP'nin yaşa bağlı olarak prevalansının arttığı bilinmektedir [8]. Çalışmamızda, yaş grupları ve HP sıklığı arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir.

Çalışmamızda, ülkemizde ve dünyada yapılan birçok çalışmada olduğu gibi, cinsiyetler arasında HP pozitifliği açısından fark bulunamamıştır [10-13].

Ülkemizde endoskopi yapılan hastalarda histolojik olarak HP sıklığının erişkin yaş grubunda araştırıldığı çalışmalar ağırlıktadır. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesinde yapılan çalışmada, HP sıklığı %78 saptamıştır [13]. Şanlıurfa yöresini kapsayan çalışmada değişik endoskopik tanılı olguların %89,8'inde HP pozitifliği bildirmiştir [14]. Konakçı ve ark. [15] dispepsi yakınmalarıyla başvuran, endoskopik mide biyopsisi yapılan 218 hastanın 110'unda (%50,5), HP pozitif saptamışlardır. Doğu Anadolu bölgesinde 14-88 yaş arası endoskopi yapılmış hastalarda HP sıklığı %71 oranında saptanmıştır [16]. Konya bölgesinde yapılan bir çalışmada ise HP pozitifliği %39,9 olarak izlenmiştir [17].

İki-on dört yaş arası peptik ülserli olguların incelendiği çalışmada, endoskopi yapılmış hastaların 22'sinde HP incelenmiş, 16 olguda HP pozitifliği saptanmıştır [18]. Otuz ay-14 yaş arası üst gis kanamalı hastalarda endsokopik olarak HP sıklığı %53 oranında izlenmiştir [19]. Mevcut çalışmamızda, histopatolojik yöntemle HP sıklığı %61.01 oranında saptanmıştır. Çalışmamızda, literatüre uygun olarak HP ile mononükleer hücre infiltrasyonu, nötrofil infiltasyonu ve LA/LF varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır [5,6,20].

Literatürde pediatrik yaş grubunda histopatolojik olarak HP sıklığı araştırılan çalışmaların erişkin yaş grubunda yapılan çalışmalara göre oldukça az olduğu görülmektedir. Bu çalışmalarda, olgu sayıları kısıtlıdır [18,19]. Çalışmamızda, pediatrik yaş grubunda histopatolojik olarak HP sıklığı daha geniş bir olgu serisinde incelenmiştir. Histopatolojik yöntem; HP varlığının saptanmasının yanı sıra HP şiddetinin, eşlik eden patolojilerin tespit edilmesini ve buna uygun tedavi verilmesini sağlamaktadır. Bu nedenle çocukluk çağında edinildiği bilinen HP'nin pediatrik yaş grubunda histopatolojik yöntemle incelendiği daha geniş hasta populasyonlarında yapılacak çalışmalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, Erzurum ilinde endoskopik biyopsilerde pediatrik yaş grubunda HP sıklığı %61,01'dir. HP sıklığı açısından yaş ve cinsiyet grupları arasında anlamlı farklılık bulunamadı. HP saptanan olguların büyük çoğunluğuna mononükleer hücre infiltrasyonu, nötrofil infiltrasyonu ve LA/LF eşlik etmekteydi. Bir-beş yaş arası olgularda ve erkek cinsiyette (+3) HP izlenmezken, kız cinsiyet ve 11-18 yaş aralığında (+3) HP izlenen olgular mevcuttu. Bir-beş yaş arası çocuklarda HP sıklığı %57,14 oranında saptanmış olup, ülkemizin batısında ve Batı ülkelerinde yapılan çalışmalara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu durum hijyen koşullarına veya HP'nin seroprevalans çalışmalarına oranla histopatolojik yöntemlerle daha iyi tespit edilmesine bağlanabilir

KAYNAKLAR

1. Erbey F, Acar MN, Okur M, Güven A. Van Gölü Havzasında 1-18 Yaş Grubu Çocuklarda Helicobacter pylori Sıklığı. *Çocuk Enf Derg* 2010;4:93-5.
2. Doğan Y, Barış S, Erkan T, Önal Z, Usta M, Çullu F ve ark. Çocuklarda Helicobacter pylori enfeksiyonu: Yakınma, endoskopik bulgu, tanı yöntemleri ve tedavi sonrası eradikasyon oranlarının değerlendirilmesi. *Turk Arch Ped* 2007;42:98-102.
3. Doğancı T, Kansu A, Doğancı L, Girgin N. 6 ay-5 yaş arası çocuklarda Helicobacter Pylori seroprevalansı. *Turk J Gastroenterol* 1998;2:138-145.
4. Price AB. The Sydney System: histological division. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:209-22. http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1746.1991.tb01468.x
5. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1161-81. http://dx.doi.org/10.1097/00000478-199610000-00001

6. Lash RH, Lauwers GY, Odze RD, Genta RM. Inflammatory disorders of the stomach. In Odze RD, Goldblum JR (eds). Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas. 2nd ed. Philadelphia, Elsevier Saunders: 2009. p.269-321. http://dx.doi.org/10.1016/B978-141604059-0.50015-1
7. Lee JY, Kim N. Diagnosis of Helicobacter pylori by invasive test: histology. *Ann Transl Med* 2015;3(1):10. http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2014.11.03.
8. Şimşek İ, Binicier ÖB. Helicobacter pylori. *İç Hastalıkları Dergisi* 2011;18:13-26.
9. Singh M, Prasad KN, Yachha SK, Saxena A, Krishnani N. Helicobacter pylori infection in children: prevalence, diagnosis and treatment outcome. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006;100:227-33. http://dx.doi.org/10.1016/j.trstmh.2005.03.009
10. Söğüt A, Acun C, Cavuldak Ş, Komşu Z, Tomaç N. Zonguldak ilinde 6 ay - 15 yaş grubu çocuklarda Helicobacter pylori seropozitifliği ve risk etmenlerinin incelenmesi. *Türk Pediatri Arşivi* 2004;39:152-7.
11. Dore MP, Malaty HM, Graham DY, Fanciulli G, Delitala G, Realdi G. Risk factors associated with Helicobacter pylori infection among children in a defined geographic area. *Clin Infect Dis* 2002;35:240-5. http://dx.doi.org/10.1086/341415
12. Murray LJ, McCrum EE, Evans AE et al. Epidemiology of Helicobacter Pylori infection among 4742 randomly selected subject from Northern Ireland. *Int J Epidemiol* 1997;26:880-7. http://dx.doi.org/10.1093/ije/26.4.880
13. Açık Y, Gülbayrak C, Dönder E, Yalnız M. Fırat Tıp Merkezine dispeptik yakınmalarla başvuran hastalarda helicobacter pylori sıklığı ve etkileyen faktörler *O.M.Ü Tıp Dergisi* 2003;20:82-8.
14. Özardalı Hİ, Bitiren M, Nazlıgül Y, Yılmaz N. Şanlıurfa yöresinde nonerosiv gastritlerde Helicobacter pylori sıklığı. *Genel Tıp Derg* 1998;8:149-52.
15. Konakçı N, Gülten M, İbanoğlu MS, et al. Kronik aktif gastritli olgularda Helicobacter pylori sıklığı. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2010;36:7-10.
16. Uyanıkoğlu A, Coşkun M, Binici DN, Uçar Ş, Kibar Yİ, Tay A ve ark. Endoskopi yapılan hastalarda Helicobacter pylori sıklığı. *Dicle Tıp Derg* 2012;39:197-200. http://dx.doi.org/10.5798/diclemedj.0921.2012.02.0126
17. Korkmaz H, Kerpiç O, Temel T. Konya Bölgesi'nde endoskopi yapılan hastalarda histopatolojik bulgular ve Helicobacter pylori sıklığı. *Osmangazi Tıp Dergisi* 2014;36:44-49.
18. Erkan T, Kutlu T, Çullu F, Göksel S, Tümay GT. Peptik ülserli hastalarımızın retrospektif dökümü. *Cerrahpaşa J Med* 1998;29:84-88.
19. Trabzon M, Emiroğlu HH, Kösecik M, Tatlı MM, Yavuz C. Üst gastrointestinal kanama ve Helikobakter pilori arasındaki bağlantı. *Genel Tıp Derg* 1988;55:55-58.
20. Salimzadeh L, Bagheri N, Zamanzad B, Azadegan-Dehkordi F, Rahimian G, Hashemzadeh-Chaleshtori M, et al. Frequency of virulence factors in Helicobacter pylori-infected patients with gastritis. *Microb Pathog* 2015;80:67-72. http://dx.doi.org/10.1016/j.micpath.2015.01.008

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2016; 6(1):78-80
doi:10.5222/buchd.2016.078

Olgu Sunumu

Neonatal hiperekpleksia: Bir olgu sunumu

Neonatal hyperexplexia: A case report

Erhan ÇALIŞICI, Hamdi OĞRAG, Belma SAYGILI KARAGÖL

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Ünitesi, Ankara

ÖZ

Hiperekpleksia, işitsel, dokunsal veya görsel ani dış uyaranlara karşı belirgin irkilme yanıtı ve hipertoni ile karakterize ender görülen epileptik olmayan paroksismal bir erkek yenidoğan bozukluktur. Fizik muayenede buruna ya da alına uygulanan dokunma uyarısına hastanın verdiği irkilme yanıtının görülmesi tanı için önemlidir. Bu makalede hastanemizde doğan, anne yanı izlemi sırasında konvülsiyon öntanısı ile yenidoğan ünitemize yatırılan ve izleminde de hiperekpleksia tanısı konulan bir yenidoğan olgu sunulmakta ve konvülsiyon ayırıcı tanısında neonatal hiperekpleksianın akılda tutulması gerektiğine dikkat çekilmektedir.

Anahtar kelimeler: Hiperekpleksia, konvülsiyon, yenidoğan

ABSTRACT

Hyperekplexia is a rare nonepileptic paroxysmal disorder characterized by an exaggerated startle reaction and hypertonia to unexpected auditory, somatosensory and visual stimuli. Diagnosis is based on the evocation of startle reflex in response to tapping on nose or forehead during physical examination. We report a male newborn infant, born in our hospital and hospitalized in our neonatal unit with the initial diagnosis of convulsion during mothercare follow-up and diagnosed as hyperekplexia during his monitorization. This case emphasizes that neonatal hyperekplexia should be kept in mind in the differential diagnosis of convulsions.

Key words: Hyperekplexia, seizure, newborn

Alındığı tarih: 28.08.2015
Kabul tarihi: 27.11.2015

Yazışma adresi: Doç. Dr. Belma Saygılı Karagöl, Mesa Koru Sitesi Mimoza A Blok No:14, Çayyolu-Ankara
e-mail: belmakaragol@gmail.com

GİRİŞ

Hiperekpleksia, işitsel, dokunsal veya görsel ani dış uyaranlara karşı belirgin irkilme yanıtı ve hipertoni ile karakterize ender görülen epileptik olmayan paroksismal bir bozukluktur [1,2]. Santral sinir sisteminin major inhibitor nörotransmitterlerinden biri olan glisinin özellikle beyin sapında inhibitor etkisini gösterememesinden dolayı olmaktadır. Hiperekpleksia kalıtsal ya da sporadik olarak görülebilmektedir [3,4].

Bu makalede hastanemizde doğan, anne yanı izlemi sırasında konvülsiyon öntanısı ile yenidoğan ünitemize yatırılan ve izleminde hiperekpleksia tanısı konulan bir yenidoğan olgu sunulmakta ve konvülsiyon ayırıcı tanısında hiperekpleksianın akılda tutulması gerektiğine dikkat çekilmektedir.

OLGU

Yirmi yedi yaşındaki annenin ikinci gebeliğinden, sorunsuz bir gebelik sonrası ikinci yaşayan olarak normal spontan vajinal yol ile zamanında 3400 g doğan erkek bebek, yaşamın ilk saatlerinde anne yanında izlemi sırasında konvulsiyon geçirme öyküsüyle yenidoğan ünitemize yatırıldı. Fizik muayenesinde hiperirritabilite, dokunma ile veya sesli uyaranla beliren miyokloniler ve zaman zaman bunları izleyen jeneralize tonik kasılmalar dışında bir özellik saptanmadı. Labarotuvar incelemelerinde tam kan sayımı, kan şekeri, serum elektrolitleri ve kraniyal ultrasonografik görüntüleme değerlendirmeleri normaldi. İnteriktal ve iktal elektroensefalografi (EEG) kayıtlarında epileptiform aktivite belirlenmedi. Olguda klinik ve laboratuvar bulguları ile hiperekp-

leksia tanısı düşünüldü ve klonazepam (0.05 mg/kg/gün) tedavisi başlandı. İzleminde kasılmaları geçen ancak uyarı ile gelişen miyoklonileri devam eden bebek, tedavisi klonazepam ile devam edilmek üzere taburcu edildi. Klonazepam tedavisi altında altı aylıkken yapılan son değerlendirilmesinde, tonik kasılmalarının tamamen kaybolduğu, yalnızca dokunma sonrası hafif irkilmelerinin devam ettiği ve büyüme ve gelişiminin normal seyrettiği saptandı. Genetik çalışma aile kabul etmediği için yapılamadı.

TARTIŞMA

Hiperekpleksia uyarılara verilen aşırı irkilme yanıtı ile karakterize ender bir bozukluktur. Temel patoloji, beyindeki inhibitor glisin reseptörlerinin olgunlaşmasının tamamlanamamasıdır. Hiperekpleksia insanlarda bir nörotransmitter geninde mutasyon gösterilmiş ilk hastalıktır [5]. Otozomal dominant ya da resesif olarak geçiş gösteren genetik bir altyapısı mevcuttur [6]. Anormal gen 5. kromozom üzerinde yerleşmiş olup, glisin reseptörünün alt ünitesidir. Glisin, alfa (α-1 ve α-2) ve beta (β) subunitlerinden oluşan glisin reseptörleri (GLR) üzerinden etki etmektedir. GLRA1 reseptör genindeki mutasyonlar hiperekpleksia olgularının %30'unda tanımlanmıştır. GLRA1 geninde mutasyon gösterilemeyen olgularda ise glisinin GLRB gibi beta subunitlerinde ya da glisin transporter (SLC6A5), gephyrin (GPHN) ve collybistin (ARHGEF9) gibi glisinin etkisini göstermesinde etkili yapılardaki mutasyonlar da hiperekpleksia ile ilişkili bulunmuştur [7-9].

Taktil, işitsel veya görsel uyaranlara karşı artmış irkilme yanıtı hiperekpleksianın en önemli klinik özelliğidir. Aynı şiddetteki uyarılar ile normal bireylerde benzer yanıtlar oluşturulamazken, hiperekpleksialı olgulardaki ataklar artmış kas tonusu ve spontan klonus ile ilişkilidir. Yaşa göre değişen farklı klinik tablolar ender görülen bir hastalık olan hiperekpleksianın tanınmasını da zorlaştırmaktadır. Antenatal dönemde anormal fetal hareketlerin varlığı, yenidoğan döneminde görülen kasılmalar sonucunda beslenme zorlukları, apne ve solunum-dolaşım yetmezliği hatta ani bebek ölüm sendromu ve yaşamın ileri dönemlerinde aşırı irkilmeler nedeniyle ciddi kesi ve yaralanmalar ile hiperekpleksia tanısı alan olgular bildirilmiştir [10-13].

Hiperekpleksia yenidoğan döneminde görüldüğünde "major form" ya da "stiff-baby sendromu" olarak adlandırılır ve klinik özellikle omuz kuşağı çevresinde olmak üzere hipertonisite, jeneralize katılık hali ve abartılı irkilme yanıtı ile karakterizedir. Katılık bebeğe dokunulduğunda artmakta, uyuduğu zamanlarda ise azalmaktadır. Bu durum yaşamın ilk yılında giderek azalır. İnfant dönemde ise "minör form" başlar ve bu dönemde emosyonel stresler asıl rolü oynar. Beklenmedik ani bir uyarıya karşı abartılı irkilme yanıtı olur ve bilinç irkilme yanıtı süresince normaldir. Fizik muayenede buruna ya da alına uygulanan dokunma uyarısına hastanın verdiği irkilme yanıtının görülmesi hiperekpleksia tanısı için önemli bir ipucudur [3].

Hipereksplesianın yenidoğan döneminde hiperirritabilite, miyoklonik ve tonik kasılmalar ile seyreden konvülsiyon, yenidoğan tetanozu, ilaç çekilme sendromu, Tay-Sachs ve Gaucher gibi çeşitli hastalık gruplarından ayırıcı tanısının yapılması ve etkin bir şekilde tedavi edilmesi önemlidir. Hiperekpleksiada nöromotor gelişimin normal ya da normale yakın olması ve hipertonisitenin uykuda gerilemesi ayırıcı tanıda yol gösterici olmaktadır [4]. Olgumuzun anne yanında izlemi sırasında fark edilen kasılmalarının konvülsiyon olarak değerlendirilmesi dikkat çekmektedir. Oysa konvülsiyon olduğu düşünülen bu kasılmaların uyarılarla gelişmesi ve EEG kayıtlarında epileptiform aktivitenin saptanmaması hiperekpleksia tanısı açısından oldukça önemli bulgulardır. Ayrıca klonazepam tedavisi ile klinik düzelme sağlanması da hiperekpleksia tanısını desteklemektedir [3,4]. Günümüzde video görüntüleme kaydı ile eşzamanlı yapılan EEG kaydını içeren Video-EEG monitörizasyonu, nöbet hakkında ayrıntılı semiyolojik bilgi edinilmesi ve epilepsinin kesin tanısı açısından altın-standart yöntem olarak kabul edilmekte-

dir. Video-EEG monitörizasyonu nöbetlerin tanısının yanı sıra epilepsi sınıflamasında, bozukluğun derecesinin değerlendirilmesinde, nöbetin kaynaklandığı beyin odağının belirlenmesinde, nöbet tipi ile EEG arasında korelasyonun belirlenmesinde ve epileptik olmayan psikojen nöbetlerin ayırıcı tanısında her yaş grubunda kullanılmaktadır [14]. Olgumuzda Video-EEG monitörizasyonu hastanemizde bulunamadığı için yapılamamıştır.

Hiperekpleksiada klonazepam tedavisi (0.05-0.1 mg/kg/gün) musküler rijiditeyi dramatik olarak düzeltmese de en etkili tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. Özellikle yenidoğan bebeklerde apne, aspirasyon ve ani bebek ölüm sendromu gibi riskleri nedeni ile klonazepam tedavisinin başlanması ve evde apne monitörü ile izlem yapılması önerilmektedir [3,4]. Klonazepam dozunun alınan yanıta göre ayarlanması gerekmektedir. Prognoz değişkendir, neonatal hiperekpleksiada bazı olgularda motor gelişimde gecikme olmasına karşın, hayatın ilk iki yılında kendiliğinden düzelme eğilimi de vardır [15]. Olgumuzda da klonazepam tedavisi ile sıçrayıcı hareketlerde belirgin azalma ve klinik düzelme görülmüştür. Altı aylıkken yapılan son değerlendirilmesinde, yalnızca dokunma uyarısı sonrası hafif irkilmelerinin devam ettiği, tonik kasılmalarının ise tamamen kaybolduğu ve nöromotor gelişiminin yaşına uygun seyrettiği gözlenmiştir.

Neonatal hiperekpleksia ender olarak görülmesine karşın, tanı ve tedavisinde gecikme hastalığın ölümcül seyretmesine neden olabilmektedir. Bu nedenle konvülsiyon açısından değerlendirilen her yenidoğan bebekte ayırıcı tanıda hiperekpleksia akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Huntsman RJ, Lowry NJ, Sankaran K. Nonepileptic motor phenomena in the neonate. *Paediatr Child Health* 2008;13: 680-684.
2. Orivoli S, Facini C, Pisani F. Paroxysmal nonepileptic motor phenomena in newborn. Brain Dev 2015. Baskıda DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev:2015:01.002.
3. Zhou L, Chillag KL, Nigro MA. Hyperekplexia: a treatable neurogenetic disease. *Brain Dev* 2002;24:669-674. http://dx.doi.org/10.1016/S0387-7604(02)00095-5
4. Bakker MJ, van Dijk JG, van den Maagdenberg AM, Tijssen MA. Startle syndromes. *Lancet Neurol* 2006;5:513-324. http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70470-7
5. Kirstein L, Silfverskiold BP. A family with emotionally precipitated drop seizures. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 1958; 33(4):471-476. http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0447.1958.tb03533.x
6. James WM, Gill JL,Topf M, Harvey RJ. Molecular mechanisms of glycine transporter GlyT2 mutations in startle disease. *Biol Chem* 2012;93:283-289. http://dx.doi.org/10.1515/bc-2011-232
7. Al-Owain M, Colak D, Al-Bakheet A, Al-Hashmi N, Shuaib T, Al-Hemidan A, et al. Novel mutation in GLRB ina large family with hereditary hyperekplexia. *Clin Genet* 2012;81: 479-484. http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0004.2011.01661.x
8. Rees MI, Harvey K, Pearce BR, Chung SK, Duguid IC, Thomas P, et al. Mutations in the gene encoding GlyT2 (SLC6A5) define a presynaptic component of human startle disease. *Nature Genet* 2006;38:801-806. http://dx.doi.org/10.1038/ng1814
9. Reiss J, Gross-Hardt S, Christensen E, Schmidt P, Mendel RR, Schwarz G. A mutation in the gene for the neurotransmitter receptor-clustering protein gephyrin causes a novel form of molybdenum cofactor deficiency. *Am J Hum Genet* 2001;68:208-213. http://dx.doi.org/10.1086/316941
10. Leventer RJ, Hopkins IJ, Shield LK. Hyperekplexia as cause of abnormal intrauterine movements. *Lancet* 1995;345:461. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(95)90448-4
11. Yılmaz K, Tatlı B, Buran Y, Yaramış A, Aydınlı N, Çalışkan M, et al. Konvülsiyon ayırıcı tanısına hiperekpleksia: iki vakanın takdimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005;48:61-64.
12. Nigro MA, Lim HC. Hyperekplexia and sudden neonatal death. *Pediatr Neurol* 1992;8:221-225. http://dx.doi.org/10.1016/0887-8994(92)90073-8
13. Işıkay S, Yılmaz K, Koska S. Geç tanı almış bir hiperekpleksia olgusu. *AKATOS* 2012;3(1):33-35.
14. Boylan GB, Stevenson NJ, Vanhatalo S. Monitoring neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013;18:202-208. http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2013.04.004
15. Menezes MA. Paroxysmal non-epileptic events. *J Pediatr (Rio J)* 2002;78 Suppl:73-88. http://dx.doi.org/10.2223/JPED.855

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2016; 6(1):81-84
doi:10.5222/buchd.2016.081

Olgu Sunumu

Hipo/hiperkalsemi ile giden subkutan yağ dokusu nekrozu ve brakiyal pleksopati

Subcutaneous fat necrosis associated with hypo/hypercalcemia and brachial plexopathy

Sevgi YİMENİCİOĞLU[1], Mehmet Fatih YİMENİCİOĞLU[2], Ahmet TÜRKELİ[1], Arzu EKİCİ[3], Demet AÇIKALIN[1], Veysel Nijat BAŞ[1]

[1]Eskişehir Devlet Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, Eskişehir
[2]Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesi, Eskişehir
[3]Bursa Şevket Yılmaz Eğitim Araştırma Hastanesi, Bursa

ÖZ

Subkutan yağ nekrozu yaşamın ilk haftalarında görülen etiyolojisi tam olarak bilinmeyen ender bir hastalıktır. Gestasyonel diabet, preeklampsi, asfiksi, mekonyum aspirasyonu, doğum travması, sepsis ve hipotermi gibi perinatal komplikasyonların suçlandığı bir panniküllittir. Sırt, omuzlar, kalça ve uylukta yerleşen, kırmızı renkli, keskin sınırlı sıklıkla ağrısız nodüller ile karakterizedir.
Bu olguda zamanında doğan, asfiktik doğum öyküsü olan, hipotermi tedavisi uygulanan, erken dönemde hipokalsemi daha sonra hiperkalsemi ve nefrokalsinozis gelişen 24 günlük yenidoğan bebekte subkutan yağ dokusu nekrozuna bağlı gelişebilecek metastatik kalsifikasyonların erken dönemde eşlik edebileceğinin vurgulanması açısından sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Subkutan yağ nekrozu, asfiksi, hipokalsemi

ABSTRACT

Subcutaneous fat necrosis is a rare disorder, mostly seen at first week of life whose etiology is not truely known. It ıs panniculitis that perinatal complications like gestational diabetes, preeclampsia, asphyxia, meconium aspiration, birth trauma, sepsis and hypothermia are thought to be the causes. Subcutaneous fat necrosis is characterized by usually painless red-coloured nodular lesions with sharp contours localized on back, shoulders, hips, and thighs.
In this case we decided to emphasize early development of metastatic calcifications secondary to subcutaneous fat necrosis at a 24 day-old term neonate with a history of neonatal asphyxia who had undergone treatment for hypothermia, and developed hypocalcemia, hypercalcemia, and finally nephrocalcinosis.

Key words: Subcutaneous fat necrosis, asphyxia, hypocalcemia

Alındığı tarih: 04.01.2016
Kabul tarihi: 20.01.2016

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Sevgi Yimenicioğlu, Eskişehir Devlet Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, Yenidoğan Mahallesi, 26000 Eskişehir
e-mail: sevgifahri@yahoo.com

GİRİŞ

Yenidoğan döneminde ender görülen subkutan yağ dokusu nekrozunun (SYDN) gelişimi, doğum travması, intrauterin asfiksiden kaynaklanan iskemik zararlanma ve hipotermi ile ilişkilendirilmektedir. Bu durum doğum asfiksisi olan genellikle term bebeklerde görülmektedir [1-4]. Başlangıçta eritematöz renkte plakların görülmesinden sonra zaman içerisinde son derece sert, hassas derialtı nodülleri ortaya çıkar. En ağır birliktelik hiperkalsemi ile olup, sıklıkla SYDN gelişiminden sonraki 6.-7. haftalarda gelişir [2-5]. Burada asfiktik doğum öyküsü olan, hipotermi tedavisi uygulanan, hipokalsemi sonrasında hiperkalsemi ve nefrokalsinozis bulguları olan SYDN'lu zamanında doğan bir yenidoğan olgusu sunulmuştur.

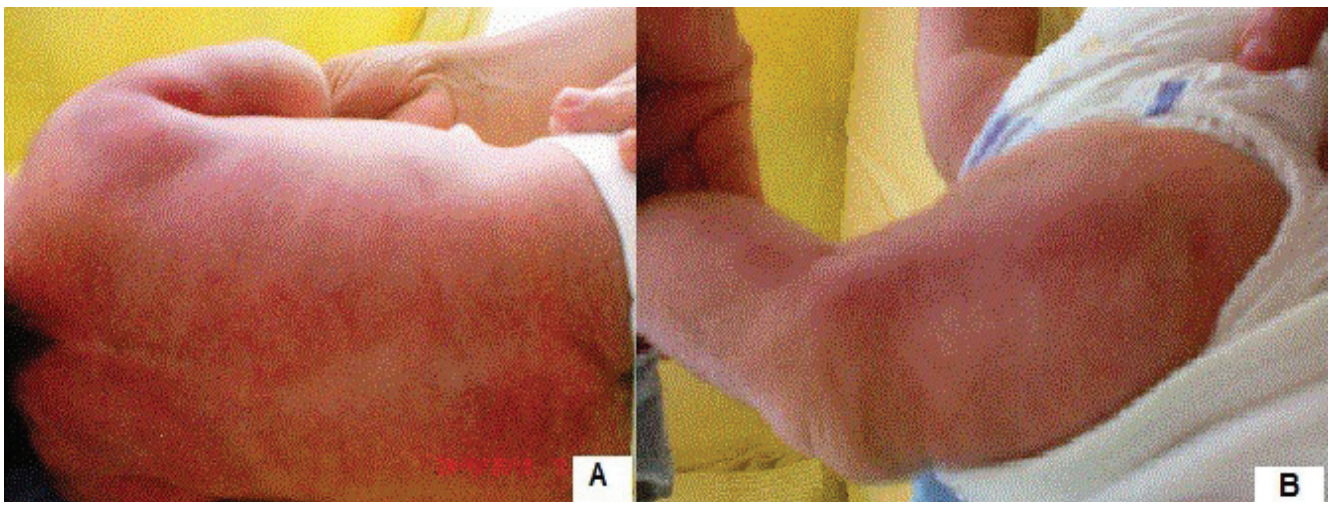
OLGU SUNUMU

Yirmi sekiz yaşındaki annenin 1. gebeliğinden 1.

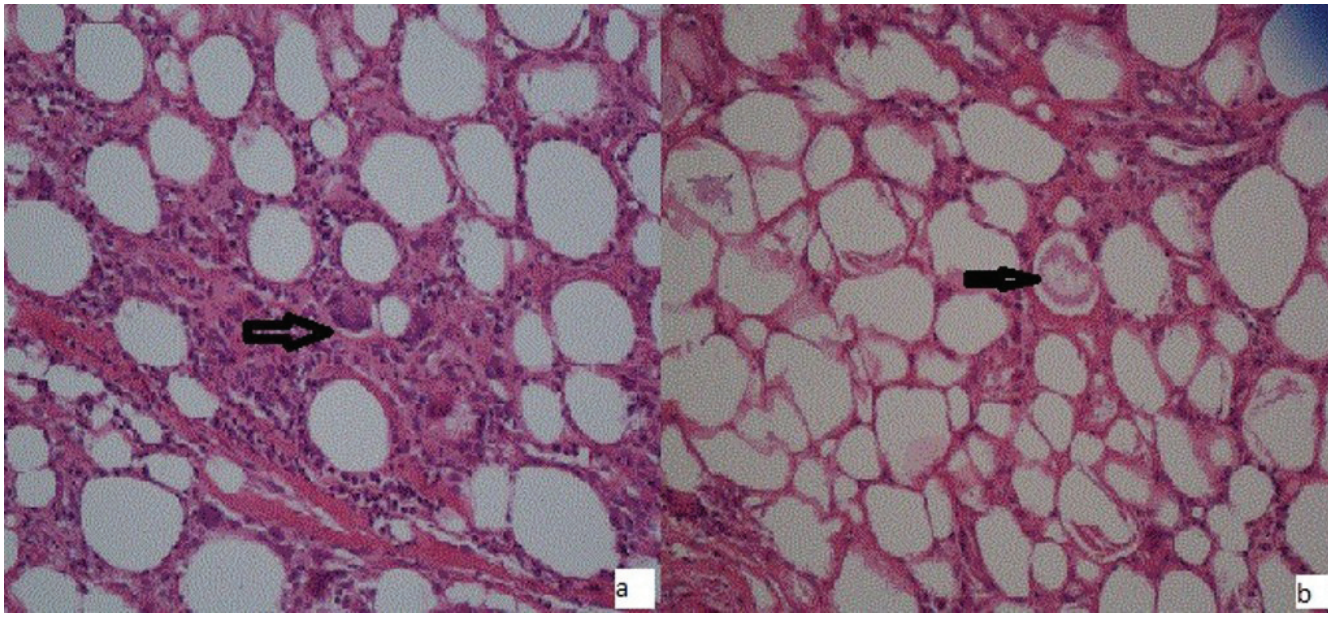
yaşayan olarak 40. gebelik haftasında vajinal yol ile 4480 g ağırlığında, omuz takılması nedeni ile deprese doğan erkek bebek hipoksik doğum tanısı ile yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Öyküden annenin gebelikte gestasyonel diyabet tanısı ile takip edildiği, ancak tedavi uygulanmadığı öğrenildi. Bebeğin doğumda spontan solunumu ve kalp tepe atımları yoktu. Kardiyopulmoner resüsitasyon uygulandı, birinci ve beşinci Apgar skoru sırası ile 3 ve 4 idi. Solunum sıkıntısı olması nedeni ile mekanik ventilatörde izlendi. Hastanın yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabulünde fizik incelemesinde vücut sıcaklığı 36°C; kalp tepe atımı 100/dk. solunum sayısı 26/dk. tansiyon 40/22 mmHg; genel durumu kötü, sol klavikula kırığı ve solda brakiyal pleksus zedelenmesi mevcuttu, jeneralize multi fokal miyoklonik kasılmaları olması nedeni ile fenobarbital başlandı. Takibinde nöbetlerinin devam etmesi nedeni ile ardından levetirasetam eklendi. Transfontanel ultrasonografi, beyin manyetik rezonans görüntülemesi ve elektroensefalografisi normal olarak yorumlandı. Laboratuvar incelemelerinde trombositopeni (34000/mm^3), periferik kan yaymasında toksik granülasyon, C-reaktif protein 6,5 mg/dl, kalsiyum 6,8 mg/dl, fosfor 6,7 mg/dl, alkalen fosfataz 384 IU/l, albumin 3,6 (N:3,5-5,2) mg/dl, 25-hidroksi vitamin D 51,4 (N:10-80) ng/ml, aspartat aminotransferaz 214 U/L, alanin aminotransferaz 245 U/L olarak saptandı. Eşzamanlı olarak annede kalsiyum: 8,9 mg/dl, fosfor: 4.2 mg/dl, PTH 74 pg/mL, 1,25-(OH)2 vitamin D 40 (N:26-95) ng/ml bulundu. Hastaya sıvı desteği ve antibiyotik tedavisi verildi. Genel vücut soğutma tedavisi başlandı. Yetmiş iki saat sonra hipotermi tedavisi sonlandırıldı. Oral beslenmeye başlanan hasta postnatal 19. gününde genel durumunun iyi olması nedeni ile taburcu edildi. Postnatal 24. gününde vücudunda şişlik yakınması ile aile yine başvurdu. Her iki kolda ve sırt bölgesinde hiperemik zeminde, sınırları tam belirgin olmayan sert, yuvarlak subkutan nodüller saptandı (Resim 1).

Laboratuvar tetkiklerinde kalsiyum 12,7 mg/dl, fosfor 7,8 mg/dl, alkalen fosfataz 277 IU/l, 25-hidroksi vitamin D 55,4 (N:10-80) ng/ml, 1-25 hidroksi vitamin D 140 (N:26-95) ng/ml, parathormon 8 (N:11-67) pg/ml, idrarda kalsiyum/kreatinin oranı 1,4 (N:<0.8) artmış olarak değerlendirildi. Cilt biyopsisinde; subkutan yağ dokusunda nekroz alanları etrafında multinükleer dev hücreler ve SYDN için tipik histolojik görünüm olan adipozitlerde iğne şekilli yarıklar izlendi (Resim 2).

Bu bulgular ile subkutan yağ nekrozuna ikincil hiperkalsemi tanısı ile intravenöz sıvı, furosemid ve 1 mg/kg/gün metilprednizolon tedavisi verildi. Tedavinin 3. gününde kalsiyum değerlerinde belirgin düşme gözlendi. İzlemde bakılan kalsiyum değeri 9.4 mg/dl ölçüldü. Renal ultrasonografisinde renal sinüs-



Resim 1. Cilt Lezyonlar: Hiperemik Subkutan lezyonlar.



Resim 2. Cilt biyopsisi: a) Multinukleer dev hücrelerle çevrili subkutan yağ nekrozu (H&E X400) b) Adipositler içerisinde iğne şekilli yarıklar (H&E X400).

lerde ekojenite artışı mevcuttu bu durum nefrokalsinozis ile uyumlu olarak değerlendirildi. Günaşırı bakılan kalsiyum değerleri normal sınırlarda seyreden olgunun cilt lezyonları tamamen düzeldi.

TARTIŞMA

Subkutan yağ nekrozu genellikle zamanında doğmuş bebeklerde yaşamın ilk haftalarında görülen sırt, yanak, omuz, kalça ve uyluklarda, eritematöz-mor renkli subkutan plak ve nodüllerle karakterize adipöz dokunun inflamatuvar bir hastalığıdır [1-5]. Sıklığı ve etiyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, annedeki diabet ve preeklampsi gibi plasental perfüzyonu bozan anne kaynaklı nedenler ile asfiksi, doğum travması ve terapötik hipotermi ile birlikteliği sık olarak bildirilmektedir. Hipotermi tedavisi uygulanan asfiktik bebeklerde subkutan dokuda hipoksiye ikincil olarak granülomatöz enflamasyon ve adipöz dokuda nekroz bağlı geliştiği öne sürülmektedir [1,3,6]. Hastamızda annedeki diyabet ile doğum asfiksisi gibi perinatal risk faktörleri ile birlikte hipotermi tedavisinin SYDN oluşumunu tetiklediğini düşündürdü.

Subkutan yağ nekrozu olan hastalarda ender olarak hipokalsemi görülmekte, genellikle hiperkalsemi eşlik etmektedir [1,4,5,7]. Yapılan bir çalışmada, lezyonların başlangıcından 10 gün sonra görülen hipokalseminin etiyolojisinde psödohipoparatiroidizm olduğu gösterilmiştir [5]. Perinatal asfiksinin parathormon reseptöründe veya sinyal ileti sisteminde fonksiyonel immatüriteyi arttırarak geçici psödohipoparatiroidizm ile sonuçlandığı düşünülmüştür [3,5-7]. Hipokalseminin eşlik ettiği diğer olgu sunumlarında da asfiksi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir [5-7]. Olgumuzda da yaşamın ilk günlerinde saptanan hipokalseminin perinatal asfiksi ve diyabetik anne bebeği olması nedeniyle geliştiği, sonrasında ortaya çıkan hiperkalseminin subkutan yağ nekrozuna ikincil geliştiği düşünüldü.

Deri lezyonlarının çıkmasından sonra altı aya kadar görülebilen hiperkalsemi; subkutan doku, böbrekler, perikard ve beyinde metastatik kalsifikasyonlara neden olabilen bir komplikasyondur. Nekrotik yağ hücrelerinden kalsiyum salınması, makrofajlarda yapımı artan 1,25-(OH)2 vitamin D3'ün kalsiyumun intestinal absorpsiyonunu arttırması, yerel prostaglandin E2 ve PTH'nin kemik rezorbsiyonunu arttırıcı etkileri hiperkalsemiden sorumlu tutulmuştur [1-5]. Olgumuzda PTH'nin hiperkalsemi nedeniyle baskılandığı saptanmıştır. Başlangıçta spot idrarda kalsi-

yum/kreatinin oranı yüksek iken, sıvı ve diüretik tedavisiyle gerilemiş, 25 OH D vitamin düzeyi normal iken, 1,25-(OH)2 vitamin D3 düzeyi yüksek olarak değerlendirilmiştir. Renal ultrasonografi nefrokalsinozis ile uyumlu olarak bulunmuştur.

Tedavi edilmeyen hiperkalsemili olgularda nefrolitiazis, nefrokalsinozis ve böbrek yetmezliği gibi ciddi komplikasyonlar olabilir. Subkutan yağ nekrozuna bağlı nefrokalsinozis 4-6 hafta içinde persistan hiperkalsemi sonrasında ortaya çıkabilir [1-3,7]. Mahe ve ark. [4] SC yağ nekrozuna bağlı hiperkalsemili 9 olgunun 3'ünde nefrokalsinozis görüldüğünü bu olgulardan birinde geçici böbrek yetmezliği geliştiğini bildirmişlerdir. Olgularda furosemid, prednisolon ve pamidronat tedavisiyle birlikte, kalsiyumdan fakir diyet ve vitamin D kısıtlaması uygulanmıştır. Bu tedaviler ile hastalarda nefrokalsinozisin 3 ila 11 ayda kaybolduğunu gözlemlemişlerdir. Yaşamın ilk 4-6 haftası klinik olarak hiperkalsemi açısından en önemli dönemlerdir ve % 40 olguda hiperkalsemi bu dönemlerde görülür [8].

Olgumuzda postnatal ilk günlerde hipokalsemi sonrasında izlemde SYDN'a bağlı olarak hiperkalsemi gözlendi. Ciddi düzeyde hiperkalsemisi olmamasına rağmen, nefrokalsinozis geliştiği gözlendi. Nefrokal-sinozis bildirilen olgularda erken dönemde, yüksek ve uzun süreli hiperkalseminin bu duruma neden olduğu öne sürülmekle birlikte, olgumuz özelinde hiperkalseminin erken dönemde, yüksek düzeyde ve uzun süreli olmaması nefrokalsinozis gelişiminde başka faktörlerin de etkili olabileceğini düşündürdü. Hastamızın annesinde gestasyonel diyabetes mellitus öyküsünün olması, asfiktik doğum öyküsü ve hipotermi tedavisi SYDN gelişmesine katkıda bulunan üç faktör olarak düşünülmüştür.

Subkutan yağ nekrozu kendiliğinden iyileşen nadir görülen bir durumdur. Erken dönemde tanınması, uzun süre yakın izlem yapılması gerekmektedir. Ailenin huzursuzluk, iştahsızlık, kusma, kabızlık ve büyüme geriliği gibi semptomlar konusunda uyarılması ve gelişebilecek nefrokalsinozis gibi metabolik komplikasyonların önlenmesi açısından son derece önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Tren TJ, Sheth AP. Complications of subcutaneous fat necrosis of newborn: a case report and review of literature. *Pediatric Dermatol* 2003;20:257-261. http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1470.2003.20315.x
2. Akin MA, Akın L, Sarıcı D, Yılmaz İ, Balkanlı S, Kurtoğlu S. Follow-up during early infancy of newborns diagnosed with subcutaneous fat necrosis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011;3:216-218. http://dx.doi.org/10.4274/jcrpe.355
3. Oza V, Treat J, Cook N, Tetzlaff MT, Yan A. Subcutaneous fat necrosis as a complication of whole-body cooling for birth asphyxia. *Arch Dermatol* 2010;146:882-885. http://dx.doi.org/10.1001/archdermatol.2010.176
4. Mahe E, Girszyn N, Hadj-Rabia S, Bodemer C, Hamel-Teillac D, De Prost Y. Subcutaneous fat necrosis of the newborn: a systematic evaluation of risk factors, clinical manifestations, complications and outcome of 16 children. *Br J Dermatol* 2007;156:709-715. http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.07782.x
5. Karochristou K, Siahanidou T, Kakourou-Tsivitanidou T. Subcutaneous fat necrosis associated with severe hypocalcaemia in a neonate. *J Perinatolog* 2006;26(1):64-66. http://dx.doi.org/10.1038/sj.jp.7211415
6. Sharata H, Postellon DC, Hashimoto K. Subcutaneous fat necrosis Hypercalcemia and prostaglandin E. *J Pediat Dermatol* 1995;12:43-47. http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1470.1995.tb00123.x
7. Burden AD, Krafchik BR. Subcutaneous fat necrosis of the newborn: a review of 11 cases. *J Pediat Dermatology* 1999;16:384-387. http://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1470.1999.00101.x
8. Shumer DE, Thaker V, Taylor GA, Wassner AJ. Severe hypercalcaemia due to subcutaneous fat necrosis: presentation, management and complications. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99:F419-F421.

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2016; 6(1):85-88
doi:10.5222/buchd.2016.085

Yenidoğan döneminde ender görülen taşikardiyomiyopatili bir olgu

A case with a rare supraventricular tachycardiamyopathy in the neonatal period

Şevket BALLI, Eviç Zeynep BASAR, Gökmen AKGÜN, İlker Kemal YÜCEL, Orhan BULUT

Siyami Ersek Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji, İstanbul

ÖZ

Bu olgu sunumu ile yenidoğan döneminde ender olarak görülen ve taşikardi ilişkili kardiyomiyopatiye neden olan permanent junctional resiprocating taşikardili bir hasta paylaştık. Kırk iki günlük kız hasta taşikardi ve huzursuzluk yakınması ile kliniğimize başvurdu. Elektrokardiogramda dar QRS li taşikardi ve DII, DIII, AVF de negatif p dalgaları izlendi, ekokardiyografik incelemede sol ventrikül sistolik disfonksiyonu saptandı. Medikal tedavi sonrası hastanın kardiyak fonksiyonlarının normale döndüğü görüldü. Özellikle tedavi edilebilir kardiyomiyopati nedeni olması nedeniyle permanent junctional resiprokan taşikardinin önemini vurgulamak istedik.

Anahtar kelimeler: Taşikardiyomiyopati, supraventriküler taşikardi, permenant junctional resiprokan taşikardi

ABSTRACT

The following case report describes a patient with permanent junctional reciprocating tachycardia which is a rare form of neonatal supraventricular tachycardia associated with tachycardia-induce cardiomyopathy. Forty-two day-old female child had been presented with tachycardia and irritability. Electrocardiogram depicted narrow QRS tachycardia and inverted P waves in leads DII, DIII, aVF. Echocardiography revealed left ventricular systolic dysfunction. After medical treatment the cardiac functions of the patient returned to normal. We wanted to emphasize that permanent junctional resiprocating tachycardia is one of the few treatable causes of cardiomyopathy in children.

Key words: Tachycardiomyopathi, supraventricular tachycardia, permenant junctional reciprocal tachycardia

Alındığı tarih: 19.01.2016
Kabul tarihi: 15.03.2016

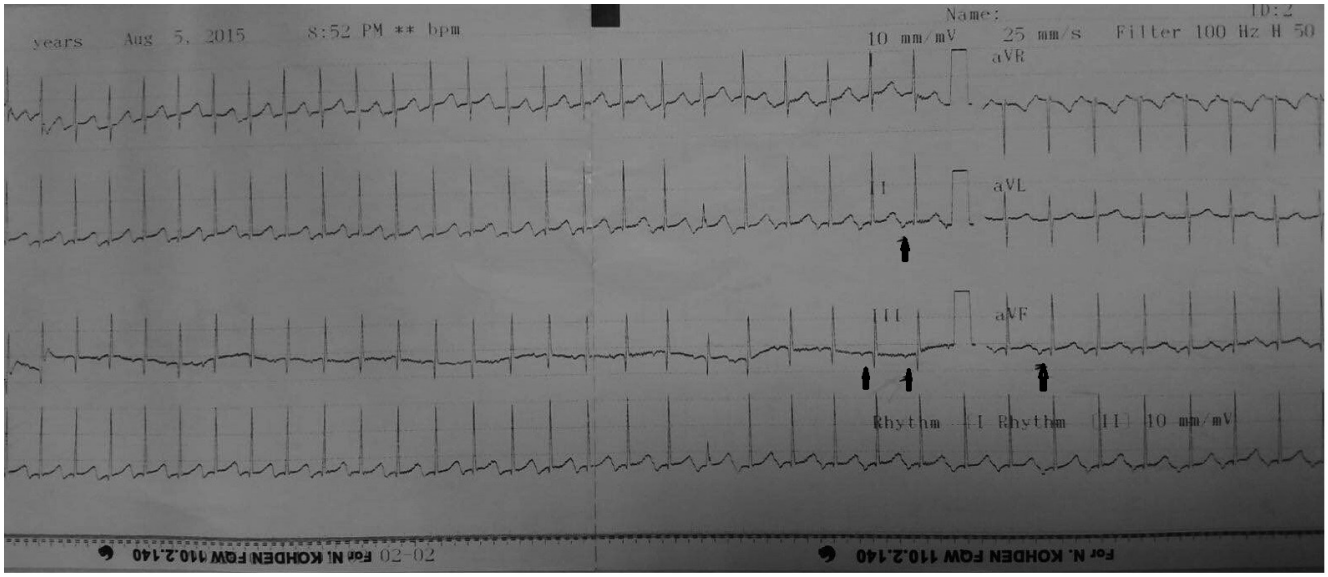
Yazışma adresi: Uzm. Dr. Şevket Ballı, Balıkesir Atatürk Devlet Hastanesi Yıldız Mahallesi, Soma Caddesi Balıkesir Çocuk Kardiyoloji Bölümü, 10100-Balıkesir
e-mail: drsevketballi@hotmail.com

GİRİŞ

Supraventriküler taşikardi infant ve çocuklarda semptomatik taşikardinin en sık nedenidir [1]. İlk kez 1967 yılında Coumel ve ark. [2] tarafından tanımlanan permanent junctional resiprocating taşikardi (PJRT) kronik ve sürekli seyirli olup, ender bir re-entran supraventriküler taşikardi tipidir. Taşikardi sıklıkla coroner sinus ağzına yakın, trikuspit kapak anulusunun postero septalinde lokalize aksesur yoldan kaynaklanmaktadır [3]. Klinik belirtiler hastanın yaşına, taşikardi hızına ve sıklığına bağlıdır. Kronik permenant taşikardili hastalarda disritmi atağı günün %80'ninden fazlasında izlendiği durumlarda sol ventrikül dilatasyonu ve sol ventrikül sistolik disfonksiyonu gelişebilmektedir. Bu tablo taşikardiyomiyopati olarak adlandırılan disritmiye sekonder dilate kardiyomiyopatiye sebep olabilir [4,5].

OLGU SUNUMU

Otuz sekiz GH'lık 2700 g ağırlığında doğan 42



Figür 1. DII, DIII ve aVF'de negatif P'ler izlenmektedir.

günlük kız bebek, rutin poliklinik kontrolünde taşikardi saptanması üzerine tarafımıza yönlendirilmişti. Fizik muayenede huzursuzluk, ciltte solukluk, takipne, hepatomegali ve taşikardi saptandı. Elektrokardiyografik (EKG) incelemesinde 195/dk. hızında dar QRS'li taşikardi ve DII, DIII, aVF'de negatif p dalgaları izlendi (Figür 1). Ekokardiyografik (EKO) incelemede sol kalp boşluklarının sınırda geniş olduğu (sol ventrikül end diyastolik volümü: 2.3 cm), sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının azaldığı (kısalma fraksiyonu: %16) ve hafif mitral yetersizliği saptandı. Kan gazı incelemesinde asidozu mevcuttu, rutin biyokimyasal tetkiklerinde patoloji yoktu. Hasta yoğun bakım ünitesine alındı. Adenozin 0,2 mg/kg ve daha sonra 0,4 mg/kg intravenöz uygulandı. Adenozin uygulamasına yanıt alınamaması üzerine 5 mg/kg/saat amiodaron yüklenmesi yapıldı. Taşikardi devam etmesi üzerine 5 mg/kg/saat ikinci amiodaron yüklemesi yapıldı. Amiodaron tedavisi sonrasında hastanın ritmi sinüs ritmine döndü ve 5 mg/kg/gün idame amiodaron ile tedaviye devam edildi. Tedavi sonrasında yapılan kontrol EKO değerlendirmesinde sistolik fonksiyonların düzeldiği görüldü. Ancak yoğun bakım izleminin 24. saatinde taşikardi atağının yinelemesi üzerine tedaviye propranolol eklendi. Yatışın 48. saatinde servise alınan hastanın 7 günlük izlemi sırasında taşikardisi olmaması üzerine oral amiodaron ve propranolol tedavisi ile taburculuğu yapıldı. Birinci ay poliklinik kontrolünde hastanın ritmi sinüs ritmindeydi ve kardiyak fonksiyonları normaldi.

TARTIŞMA

Permanent junctional resiprocating taşikardi decremental özellikli, infant ve çocukluk çağında ender görülen, reentran supraventriküler taşikardidir. İncessant olması özelliği ile diğer supraventriküler taşikardilerden ayrılır [6]. Taşikardi sırasında uyarı atrioventriküler noddan ve his bandından geçer, retrograt olarak yavaş iletili aksesuar yol üzerinden geri döner. Aksesuar yol en sık olarak koroner sinus ostiumunda daha sonra sağ ve sol posteroseptal yerleşimlidir [7].

En sık ilk bir yaş içerisinde ortaya çıkmakla birlikte yenidoğan döneminden yetişkin döneme kadar her yaş grunuda görülebilir. Dorostkar ve ark.'nın [8] 21 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, hastaların %50'sinin, Lindinger ve ark.'nın [3] 32 hasta üzerinde yaptığı çalışmada ise hastaların %48'sinin bir yaş altında olduğu görülmüştür. Klinik spekturum asemptomatik hasta grubundan kardiyomiyopati gelişmiş

hasta grubuna kadar değişmektedir. Bu geniş klinik spekturumu belirleyen faktörler ise taşikardinin sıklığı, taşikardi sırasındaki kalp hızı ve hastanın yaşı ile yakından ilişkilidir. Düşük kalp hızına sahip ve gün içerisinde sık yinelemeyen hasta grubu sıklıkla asemptomatiktir ve medikal tedavi gerektirmeyebilir. Yüksek kalp hızına sahip ve taşikardi atağının sık yinelediği infantlar ise taşikardi ilişkili dilate kardiyomiyopati ile başvurabilir [8]. Lindinger ve ark.'nın [3] yaptığı bir çalışmada, taşikardi ilişkili kardiyomiyopati sıklığı %28 olarak saptanmıştır.

Fizik muayenede kalp hızı 120-250/dk. arasında değişebilir. Tanıda yüzeyel EKG, 24 saat ritim Holter ve EKO değerlendirmeli yapılmalıdır. Yüzeyel EKG de dar QRS li, long RP taşikardi, DII, DIII, aVF'de negatif P dalgası izlenir. Taşikardi sıklıkla günde 12 saatten uzun sürer [9]. Sol ventrikül fonksiyonları kesinlikle ekokardiyografi ile değerlendirilmedir. Tedavi seçenekleri hastanın yaşına, taşikardi hızına ve kardiyak fonksiyonlara göre değişiklik gösterir. İnfant ve erken çocukluk döneminde supraventriküler taşikardi %30 oranında 1 yaşından sonra yinelememe eğilimindedir ve medikal tedavi ilk seçenektir [10]. Atrioventriküler nodu içeren tüm taşikardilerde medikal tedavide adenozin ilk seçenek olarak uygulanmalıdır. Yarı ömrünün kısa olması ve negatif inotrop etkisi olmaması avantaj sağlamaktadır [1]. Tedavinin devamında digoxin, B blokerler, verapamil, flekainid ve amiodaren kullanılabilir [9]. Waksmann ve ark. [11] tarafından 85 olguda yapılan çalışmada amiodarone ve verapamilin digoxin ile kombinasyonlu ya da kombinasyonsuz kullananlarda tedavi başarısı %88-94 arasında gösterilmiştir. Semptomatik daha büyük çocuk ve yetişkinlerde ise kateter ablasyon tedavisi güvenli ve efektif bir yöntemdir. On beş kilo altında komplikasyon riskinin yüksek oluşu da göz önüne alınarak ancak medikal tedaviye dirençli ve kardiyak fonksiyonları bozulmuş olan infant hastalarda kateter ablasyon tedavisi düşünüle bilir [6,13]. Akdeniz ve ark. [12] tarafından 17 günlük PJRT tanısıyla takipli bir hastada başarılı kateter ablasyon tedavisi uygulanmıştır [11]. Ayrıca Berul ve ark. [6] tarafından yaşamsal risk oluşturan ve medikal tedaviye dirençli junctional taşikardi tanısıyla takipli 3,1 kg ve 2,5 kg ağırlığında iki infantta kateter ablasyon tedavisi başarıyla uygulanmıştır.

Dilate kardiyomiyopatili hastalarda, tedavi edilebilir ve geri dönüşümlü nadir nedenlerden biri olarak PJRT kesinlikle akılda tutulmalıdır. Semptomatik infant ve çocuk yaş grubunda ilk tedavi seçeneği medikal iken, daha büyük hasta grubunda kateter ablasyon tedavisi uygulanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Paul T, Bertram H, Bökenkamp R et al. Supraventricular tachycardia in infants, children and adolescents: diagnosis, and pharmacological and interventional therapy. *Paediatr Drugs* 2000;2:171-81. http://dx.doi.org/10.2165/00128072-200002030-00002
2. Coumel P, Cabrol C, Fabiato A et al. Tachycardie permanent par rhythm reciproque. *Arch Mal Couer* 1967;60:1830-64
3. Lindinger A, Heisel A, von Bernuth G et al. Permanent junctional re-entry tachycardia. A multicentre long-term follow-up study in infants, children and young adults. *Eur Heart J* 1998;19:936-42. http://dx.doi.org/10.1053/euhj.1997.0860
4. Ludomirsky A, Garson A. Supraventricular tachycardia. In: Gillette PC, Garson A, editors. Pediatric arrhythmias: electrophysiologyand pacing. Philadelphia (PA): WB Saunders; 1990: 380-426.
5. Bökenkamp R, Bertram H, Trappe HJ, et al. Hochfrequenzstrom-Katheterablation bei jungen Patienten mit permanenter junktionaler Reentry-Tachykardie und atrialer ektoper Tachykardie. *Z Kardiol* 1998;87:364-71. http://dx.doi.org/10.1007/s003920050192
6. Berul CI, Hill SL, Wang PJ et al. Neonatal Radiofrequency Catheter Ablation of Junctional Tachycardias. *J Interv Card Electrophysiol* 1998;2:91-100. http://dx.doi.org/10.1023/A:1009777126508
7. Ticho BS, Saul JP, Hulse JE. Variable location of accessory pathways associated with the permanent form of junctional reciprocating tachycardia and confirmation with radiofrequency ablation. *Am J Cardiol* 1992;70:1559-64. http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(92)90457-A
8. Dorostkar PC, Silka MJ, Morady F et al. Clinical Course of Persistent Junctional Reciprocating Tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:366-75. http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(98)00590-7
9. Bonney WJ, Shah MJ. Incessant SVT in Children: Ectopic atrial tachycardia and permanent junctional reciprocating tachycardia. *Prog Pediatr Cardiol* 2013;35:33-40. http://dx.doi.org/10.1016/j.ppedcard.2012.11.005

10. Weindling SN, Saul JP, Walsh EP. Efficacy and risks of medical therapy for supraventricular tachycardias in neonates and infants. *Am Heart J* 1996;131:66-72. http://dx.doi.org/10.1016/S0002-8703(96)90052-6
11. Vaksmann G, D'Hoinner C, Lucet V et al. Permanent junctional reciprocating tachycardia in children: a multicentre study on clinical profile and outcome. *Heart* 2006;92:101-4. http://dx.doi.org/10.1136/hrt.2004.054163
12. Akdeniz C, Kıplapınar N, Şengül FS. Antiaritmik tedaviye cevapsız supraventriküler taşikardili yenidoğanda kateter ablasyonu ile tedavi. *Anadolu Kardiol Derg* 2012;12:437-45.
13. Semizel E, Ayabakan C, Ceviz N et al. Permanent form of junctional reciprocating tachycardia and tachycardia-induced cardiomyopathy treated by catheter ablation: A case report. *Turk J Pediatr* 2003;45:338-41.