ISSN 2146-2372
e-ISSN 1309-9566

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

Aralık / December 2016 Cilt / Volume 6 Sayı / Number 3

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)

Safiye AKTAŞ
Murat ANIL
Zehra AYCAN
Mustafa BAK
Atilla BÜYÜKGEBİZ
Demet CAN
Salih ÇETİNKURŞUN
İlker DEVRİM
Emine DİBEK MISIRLIOĞLU
Nida DİNÇEL
A. Gülden DİNİZ ÜNLÜ
Çiğdem ECEVİT
Murat HIZARCIOĞLU
Sema KALKAN UÇAR
Fatma MUTLUBAŞ
Süheyla SÜRÜCÜOĞLU
Aydın ŞENCAN
Hülya TOSUN YILDIRIM
Ayşen TÜREDİ YILDIRIM

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

Pediyatride ilaç hataları ve hata bildirimi
Medication errors and reporting in pediatrics
D. GÖK, H. YILDIRIM SARI **165-173**

Klinik Araştırmalar / Clinical Investigations

Çocuk ve adölesanlarda sekiz yıllık testis torsiyonu deneyimlerimiz
Our eight year experience with testicular torsion of children and adolescens
A. SAYAN, M. CAN **174-178**

Çocukluk çağı obezitesinin demir eksikliğine etkisi ve hepsidin, leptin, interlökin-6 ile ilişkisi
The impact of childhood obesity on iron deficiency and its relationship with hepcidin, leptin, interleukin-6
B. SEYREK, Z. ÖRNEK, F. BATTAL **179-184**

Tek taraflı renal agenezi ve hipoplazili çocukların klinik özellikleri ve izlem sonuçları
Clinical characteristics and follow-up results of the children with unilatera renal agenesis and hypoplasia
H. EVRENGÜL, P. ERTAN, E. SERDAROĞLU, S. YÜKSEL **185-190**

Doğum sonu dönemde babaların ebeveynlik davranışlarının incelenmesi
Investigation of the parenting behaviors of fathers in the postpartum period
H. ÖZKAN, A. ÇELEBİOĞLU, Z.D. ÜST, F. KURUDİREK **191-196**

Risk factors for longer hospital stay in children with hepatitis A infections
Hepatit A enfeksiyonu olan çocuklarda hastanede yatış süresinin uzamasında rol oynayan risk faktörleri
A. KARA, A. HALCİ UĞUR, N. BAYRAM, İ. DEVRİM **197-202**

Gastroenterit tanısı ile hastanede yatan çocukların özellikleri ve ebeveynlerin rotavirüs aşısı hakkındaki bilgi düzeyleri
Characteristics of children who were hospitalized with the diagnosis of gastroenteritis and knowledge level of their parents for rotavirus vaccinaziton
N. KAÇMAZ ERSÜ, A. ERSÜ, Y. KILIÇ ÖZTÜRK, M. HELVACI, K. ÖNGEL **203-208**

Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisinde beş yıllık deneyim
Five years of experience in transient hypogammaglobulinemia of infancy
S. KARAMAN, N. GÜLEZ, S. BAHÇECİ ERDEM, H.T. NACAROĞLU, F. GENEL **209-214**

Olgu Sunumları / Case Reports

Amoksisilin-klavulanat kullanımına bağlı gelişen akut generalize ekzantematöz püstülozis olgusu
Acute generalized exanthematous pustulosis induced by amoxicillin-clavulanate
H.T. NACAROĞLU, S. BENT, Y. CEYLAN, Ö. BOSTAN GAYRET, M. EROL **215-218**

İÇİNDEKİLER (devam)

Laron sendromlu 5 olgu: Klinik ve moleküler değerlendirme
Five cases with Laron syndrome: Clinical and molecular evaluation
Ö. KORKMAZ, M. TOSYALI, A. BERDELİ, D. GÖKŞEN, Ş. DARCAN **219-222**

Ender görülen inflamatuvar bir hastalık: Cogan sendromu
A rararely seen inflammatory disease: Cogan's syndrome
F. KARAASLAN, S.A. GÜRAKAN, S. KALÇIN, B. GEMİCİ KARAASLAN **223-226**

Toplum kökenli metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* absesi
Community-acquired methicillin resistant Staphylococcus aureus abscess
S. BAYSAL, M. DÜZGÖL, İ. ÇAĞLAR, A. KARA, Y. AYHAN, N. BAYRAM, İ. DEVRİM **227-230**

Sağlıklı bebekte sitomegalovirüse bağlı gelişen ağır trombositopeni olgusu ve gansiklovir tedavisi
A case of severe thrombocytopenia developed due to cytomegalovirus and ganciclovir treatment in a healthy infant
T. İNCE, S. ÇELİK CENGİZ, A. KANIK, B. SARIOĞLU **231-233**

Decidual cast: A case report
Desidual cast: Bir olgu sunumu
S. EKMEKCİ, E. ÖZER **234-236**

Dizin ..... **V-VIII**

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2016; 6(3):165-173
doi:10.5222/buchd.2016.165

Derleme

Pediyatride ilaç hataları ve hata bildirimi

Medication errors and reporting in pediatrics

Derya GÖK[1], Hatice YILDIRIM SARI[2]

[1]İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir
[2]İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü Çocuk Sağlığı ve Hemşireliği Anabilim Dalı, İzmir

ÖZ

İlaç hataları, hasta güvenliğini tehdit eden ve maliyeti arttıran önemli bir sağlık sorunu olarak görülmektedir. Hatalar, ilaç hazırlamadan uygulamaya kadar pek çok aşamada meydana gelmektedir. Çocuklar kiloları, vücut yüzeyleri gibi gelişimsel özellikleri ya da bazı ilaçların pediatrik formlarının olmaması nedeniyle daha sık ilaç hatasına maruz kalabilmektedirler. Ayrıca küçük çocukların ilaç yan etkilerini dillendirememeleri, ilaç hatalarının tespitini güçleştirmekte ve hatalardan zarar görmelerine neden olmaktadır. Bu nedenle pediatrik popülasyonda ilaç hatalarının önlenmesi ayrı bir önem taşımaktadır. Hatalarının temelde iki önemli nedeni vardır; sistem faktörü ve insan faktörü. İnsan faktörü de ayrıntılı incelendiğinde asıl nedenin sisteme bağlı olduğu görülmektedir. İnsanlar doğası gereği hata yaparlar, amaç olabildiğince etkin sistemler geliştirerek hataları en aza indirmektir. Hatalarının önlenmesinde, hataların tanımlanması ve hata bildirimlerinin yapılması çok önemlidir. Hata bildirimleri, özellikle ramak kala hataların bildirilmesi kök neden analizi yapılmasına ve benzer hataların önlenmesine olanak sağlar. Ancak yapılan çalışmalar ilaç hatalarının yeteri kadar bildirilmediğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Hata bildirimi, ilaç hataları, tıbbi hatalar, çocuk

ABSTRACT

Medication errors are major health problems that increase the cost and threaten patient safety. Medication errors, take place over several stages starting from the preparation of drugs up to pharmaceutical applications. Children may expose more frequently to medication errors, because of lack of pediatric formulations of some drugs and developmental characteristics of children such as body surface and weight. In addition, small children can not express their drug side effects which makes it difficult to determine the cause of the damage from medication errors and children become vulnerable to deleterious effects of the medication errors. Therefore, prevention of medication errors in a pediatric population is of particular importance. There are two main reasons for this fundamental error including factors related to the system, and human beings. Furthermore, when examined in detail, human factor also appears to be the main reason connected to the system. By their nature, human beings make errors, the aim is to develop effective systems to minimize errors as far as possible. For the prevention of errors, identifying, and reporting errors and bugs are very important. Error notifications, in particular the reporting of errors enables root cause analysis of near misses and allows prevention of similar mistakes. However, studies indicate that medication errors are not reported as it should be.

Key words: Error reporting, medication errors, medical errors, children

Alındığı tarih: 25.11.2015
Kabul tarihi: 24.08.2016

Yazışma adresi: Hemşire Derya Gök, Behçet Uz Çocuk Hastanesi, İdari Bölüm İsmet Kaptan Mah. Sezer Doğan Sok. No:11, Konak-İzmir
e-mail: derostu@gmail.com

GİRİŞ

Hastaların tedavisinde temel ilke, Hipokrat'ın milattan önce 400'lerde söylediği gibi önce zarar vermemektir [(1)]. Ancak sağlık hizmetlerinin karmaşık bir hal alması, sağlık teknolojilerinin hızla gelişmesi ve sağlık gereksinimlerinin artması hasta güvenliği sorunlarına neden olabilmektedir [(2)]. Hasta güvenliği konusunda yaşanan sıkıntılar Amerikan İlaç Enstitüsünün (Instutio of Medicine-IOM) 1999 yılında yayımladığı To Err is Human isimli raporu ile gün yüzüne çıkarılmıştır. Raporda hasta güvenliğine

yönelik ele alınan konulardan biri de ilaç hatalarıdır. İlaç hatalarının sağlık harcamalarını arttırdığı ve büyük bir popülasyonu etkilediği belirtilmiştir. Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalar çocuk hastaların ilaç hatalarına daha fazla maruz kaldığını ve hataların sonuçlarından olumsuz etkilendiğini göstermektedir [3]. Bu doğrultuda, uluslararası hasta güvenliği akreditasyon kuruluşu (Joint Comission of International - JCI) da 2015 yılı hedeflerinden birini (National Patient Safety Goals-NSPG) ilaçların güvenli kullanımı olarak belirlemiştir [4].

İlaç Hatası ve Çeşitleri:

İlaç hatasının yaygın kullanılan tanımı "hastanın ilaçtan zarar görmesine ya da uygun olmayan ilacı almasına neden olan önlenebilir bir olay'' şeklindeki (National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention-NCC MERP) tanımdır [5]. İlaç hatalarının neler olduğu konusunda literatürde farklılıklar vardır. Amerikan Hastane Eczacıları Topluluğu (American Society of Hospital Pharmacists - ASHP) 1982 yılında yaptığı sınıflamada ilaç hatalarını dokuz grupta toplamıştır, 1993 yılında ise 12 grupta toplamıştır [6,7]. NCC MERP ise 13 ilaç hatası tanımlamıştır [8]. Tablo 1'de ilaç hatalarının türleri açıklanmıştır.

İlaç hatalarında değinilmesi gereken bir kavram da ramak kala hatadır. Ramak kala hata, yaralanma, zarar görme ya da hastalıkla sonuçlanma olasılığı olan ancak tesadüfen ya da zamanında müdahale ile önlenen durum ya da olaydır [9]. Ramak kala hataların bilinmesi ve bildirilmesi, hataların yine meydana gelmesini, hastaya ulaşmasını ve hastanın zarar görmesini engellemesi açısından önemlidir [5].

İlaç Hatalarının Görülme Sıklığı ve Sonuçları:

İlaç hataları tıbbi hatalar içinde önemli bir yere sahiptir. İngiltere'de 5437999 olay bildiriminin incelendiği bir çalışmada, ilaçla ilgili olayların %9,6 ile ikinci sırada olduğu gösterilmiştir [10]. İspanya'da yoğun bakım ünitelerinde yapılan bir gözlem çalışmasında da hastaların %58'inin bir ya da daha fazla oranda ilaç hatasına maruz kaldığı tespit edilmiştir [11].

Çocuklarda ilaç hatalarının görülme sıklığı erişkinlere göre daha yüksektir [12]. Kore'de yapılan bir çalışmada, 1989-2012 yılında bildirilen ilaç hataları

Tablo 1. İlaç hatalarının çeşitleri ve tanımları.

	İlaç Hataları	Tanım
1	Reçeteleme/istem hatası	Yanlış ilaç seçimi (endikasyonlar, kontrendikasyonlar, bilinen alerjiler, tedavinin sonlandırılması ve diğer faktörler bazında yanlış ilaç seçimi), yanlış dozun, yanlış dozaj formunun, yanlış kullanım sayısının, yanlış yolun, yanlış konsantrasyonun, yanlış uygulama hızının istem edilmesi, doktor tarafından ilacın kullanımı hakkında hastanın yanlış bilgilendirilmesi ve yazılan hekim istemlerinin okunabilir olmaması istem hatalarıdır.
2	Doz atlama hatası	Hekim istemindeki ilaç dozunun nedensiz atlanmasıdır. Hastanın ilacı almayı reddetmesi ya da kontrendikasyon nedeniyle dozun atlanması hata değildir.
3	Yanlış doz	Reçete edilen dozun fazla, eksik ya da yine uygulanmasıdır. Hastanın klinik seyrinden dolayı bazı dozların azaltılması ya da arttırılması hata değildir.
4	Yanlış hazırlama	İlaç maddesinin yanlış formülasyonda hazırlanmasıdır.
5	Yanlış ilaç	Doktor tarafından istem yapılmayan bir ilacın hastaya uygulanmasıdır.
6	Yanlış dozaj formu	Çeşitli formu olan ilaçların, istem yapılan formu dışında uygulanmasıdır.
7	Yanlış teknik	İlacın uygulanmasında yanlış teknik ya da prosedür izlenmesidir.
8	Yanlış yol	Reçete edilen yoldan farklı bir yoldan ilacın uygulanmasıdır.
9	Yanlış oran	İlacın çok hızlı ya da çok yavaş uygulanmasıdır.
10	Yanlış zaman	İlaçların belirlenen program dışında, yanlış zamanda uygulanmasıdır.
11	Yanlış süre	İlacın yanlış süre boyunca kullanılmasıdır.
12	Yanlış hasta	İlacın yanlış hastaya uygulanmasıdır.
13	İlacın izlenmemesi	Uygulanan ilaçlara karşı hastanın gösterdiği tepkilerin takip edilmemesidir.
14	Bozulmuş ilacın yapılması	Tarihi geçmiş ya da fiziksel kimyasal olarak tahrip olmuş ilacın uygulanmasıdır.
15	Uygunsuz hasta davranışı	Hastanın reçete edilen ilaç tedavisine karşı uygunsuz davranmasıdır.
16	Diğer	Yukarıda tanımlanan gruplar içinde yer almayan hatalardır.

incelenmiş ve çocuklarda erişkinlerden üç kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir [13]. Stratton ve ark. [14] yaptığı çalışmada, pediatri hastalarında bildirilen ilaç hatasının (%67) erişkin hastalara oranla (%56) daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

İlaç hataları reçeteleme, dağıtım, hazırlama, uygulama ve ilacın etkilerinin izlenmesi aşamalarının herhangi birinde meydana gelebilir [15]. Ancak yapılan çalışmalar ve bildirimler, hem erişkin hem de çocuk hastalarda en fazla hatanın hekimlerin ve hemşirelerin sorumlu olduğu reçeteleme ve uygulama aşamasında meydana geldiğini göstermektedir [11,16,17]. Merino ve ark. [11] %34 oranında reçeteleme, %28 oranında ise uygulama aşamasında hata tespit etmişlerdir. Benzer şekilde Doherty ve McDonnel [18] tarafından pediatri hastalarında yapılan çalışmada da, %43,3 reçeteleme ve %34,5 uygulamada hatası olduğu bildirilmiştir.

İlaçların reçetelenmesi ve uygulanması aşamasındaki hatalar yanlış doz, yanlış ilaç, yanlış zaman, doz atlama şeklinde görülebilmektedir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration-FDA)'nin 1993-1998 yılları arasında yaptığı incelemelerde, en sık olarak belirlediği hatalar uygun olmayan doz (%41), yanlış ilacın verilmesi (%16), ilacın yanlış yoldan uygulanmasıdır (%16) [19]. Çin'de bir hastanede 10 günlük sürede intravenöz ilaçların incelendiği çalışmada en sık yanlış doz (%5,4), yanlış zaman (%3,7) ve doz atlama (%2,7) hataları tespit edilmiştir [20].

Sears ve ark. [21] tarafından çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada, en yüksek oranda yanlış zaman (%45.2) ve yanlış doz (%22) hatası yapıldığı belirlenmiştir. Ülkemizde de Özkan ve ark. [22] tarafından çocuklarda yapılan ilaç hatalarının gözlemlendiği çalışmada, benzer şekilde hemşirelerin en çok zaman (%10,6) ve doz hatası (%10,3) yaptıkları tespit edilmiştir. Çocuk hastalarda yapılan bir gözlem çalışmasında da en fazla oranda doz atlama hatası gerçekleştiği bildirilmiştir [23].

İlaç hataları hastaya ulaştığında hiç zarar vermeyeceği gibi ölüme de yol açabilir. Pediatri hastalarında 5 yıllık süreçte 10 katı ilaç hatalarının incelendiği çalışmada, hastaların %8,7'sinde zarar meydana geldiği görülmüştür [18]. Lan ve ark. [24] ilaç hatası sonrasında çocukların %62,4'ünün zarar görmediğini, %28,4'ünün hastanede uzun süre kaldığını, monitörize edildiğini, %9,2'sinin ciddi zarar gördüğünü tespit etmişlerdir. Sheu ve ark. [25] yapılan 328 hatanın %83,8'inde hastalarda sorun görülmediğini, %6,6'sında yaşamsal bulguların ve kan şekerinin değiştiğini, alerjik reaksiyon gibi hafif etkilerin ortaya çıktığını, %5,4'ünde Kardiyo Pulmoner Resüsitasyon gerektiğini, hastaların %2,3'ünde koma ve %1,9'unda ölüm gerçekleştiğini bildirmişlerdir.

İlaç Hatalarının Nedenleri:

NCC MERP 1998 yılında yayımladığı ilaç hataları sınıflamasında ilaç hatalarının nedenlerini iletişimden kaynaklanan hatalar (hatalı sözel iletişim, hatalı yazılı iletişim, direktifin yanlış yorumlanması), ilaçlarda isim karışıklığı (ilaçların ticari isim karışıklığı, ilaçların jenerik isim karışıklığı), etiketleme (üretim ve dağıtım yapan ilaç tedarikçi firmaların oluşturduğu hazır ilaç kabı etiketleri, karton etiketler, ambalajlama, elektronik referans materyalleri, baskı alınmış referans materyalleri, reklam), insan faktörü (bilgi eksikliği, performans yetersizliği, doz ve infüzyon hızının yanlış hesaplanması, bilgisayar hatası, stoklama, yeniden stoklama ve ilaçları taşımada hata, ilaç hazırlamada hata, direktifin bir yerden bir yere yazılmasında hata, stres, yorgunluk, uykusuzluk), ambalajların dizaynı (ambalajların ve üzerindeki dizaynının uygunsuz olması, ilaçların dozaj formlarındaki karışıklık: tablet/kapsül karışıklığı, aletler), ilaç hatalarının sisteme bağlı altta yatan faktörleri (aydınlatma, gürültü seviyesi, sık bölünmeler ve dikkat dağılması, eğitim, kadro, çalışanların yetkinliklerinde eksiklik, sağlık bakımı çalışanları arasındaki atamalar, görev değişiklikleri ve çalışanların deneyiminin az olması, hasta bakımını üstlenen sistem, politika ve prosedürler, sağlık bakımı çalışanları arasındaki iletişim sistemleri, hasta önerileri, kat stokları, ilaç direktiflerinin üzerine yazıldığı formlar) şeklinde gruplamıştır [8].

Stavroidis ve ark. [17] yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki ilaç hatası bildirimlerini inceleyerek yap-

tıkları çalışmada, hata nedenlerini %68,4 insan faktörü, %14,4 iletişimsizlik, %6,7 ekipman ve ilaç uygulama cihazları olarak sıralamıştır. You ve ark. [26] hemşire sayısının eksik olmasını ve benzer isimli ya da etiketli ilaçların uygulanmasını ilaç hatasının en önemli nedenleri olarak bildirmişlerdir. Sears ve ark. [21] pediatri hemşirelerinin ilaç hatası bildirimlerini incelemiş, iş yoğunluğu, dikkatin dağılması ve etkisiz iletişimi ilk üç neden olarak bildirmişlerdir. Özkan ve ark.'nın [22] pediatri hemşireleri ile yaptıkları çalışmada, hataların ilk nedeninin hemşirelerin iş yükü olduğu tespit edilmiştir. Törüner ve Uysal'ın [27] 119 pediatri hemşiresi ile yaptığı çalışmada, uzun çalışma saatleri (%68,1), hemşire başına düşen hasta sayısı (%58,8), ilaç hatasının en önemli nedenleri olarak gösterilmiştir.

Ayrıca çocukların gelişimsel özellikleri, yaşı, kilosu, vücut yüzeyi, organ gelişimlerinin farklı olması, yaşı küçük olan çocukların ilaçların yan etkilerini dillendirememeleri gibi pek çok nedenle çocuklarda ilaç hatalarının görülmesi artar [12,13,22,28]. Bu nedenle çocuk hastalarda ilaç uygulamaları da erişkine göre önemli farklılıklar gösterir. Erişkin hastalarda ilaç dozları genellikle standart şekilde verilirken, çocuklarda kiloya ya da vücut yüzey alanına (metrekareye) göre hesaplanmaktadır. Çocukların yaşa göre bilişsel gelişimleri de farklılık göstermektedir. Bu durum ilaç yan etkilerinin belirlenmesini güçleştirmektedir [29]. Özellikle çok küçük, düşük doğum ağırlıklı ya da prematüre bebeklerde ilaç dozu hesaplanırken bir adım atlanır ya da ondalık sayı yanlış hesaplanırsa çocuk gereğinden 10 kat fazla ilaç dozu almış olur. Bunun sonucunda, özellikle güvenli doz aralığı sınırlaması olan ilaçlarda ciddi yaralanmalar hatta ölümler görülebilir [23]. Lemer ve ark. [30] çocuk hastalarda yaptıkları bir çalışmada, çocuğun yaşının 5'ten küçük olması ve birden fazla ilaç kullanması ile ilaç uygulama hatası arasında doğru orantılı bir risk olduğunu tespit etmişlerdir.

Literatür sonuçlarına bakıldığında ilaç hatalarının temelde iki önemli nedeni vardır; sistem faktörü ve insan faktörü. İnsan faktörü de ayrıntılı incelendiğinde asıl nedenin sisteme bağlı olduğu görülmektedir. İnsanlar doğası gereği hata yaparlar, amaç olabildiğince etkin sistemler geliştirerek hataları en aza indirmektir [31].

İlaç Hatalarının Tespiti ve Bildirilmesi:

İlaç hatalarının tespit edilmesi hasta güvenliğine yönelik önlemlerin alınabilmesi için önemli bir adımdır. Yapılan bildirimler sağlık çalışanlarına ilaç hatalarının nedenleri, çeşitleri, riskleri ve önlemeye yönelik girişimler hakkında bilgi verir [32]. Ayrıca potansiyel hataların belirlenmesi ilaç uygulama sisteminin neresinde hata olduğunu tespit etmek açısından oldukça önemlidir [33].

Uygulamada ilaç hatalarının fark edilebilmesi için farklı yaklaşımlar geliştirilmiştir. En yaygın kullanılanları, spontan bildirimler (olay bildirimleri), hasta kayıtlarının incelenmesi, doğrudan gözlem, eczacılar tarafından müdahale ve Advers ilaç etkisi tetik araçlarıdır (yalnızca hastada zarar oluştuktan sonra kullanılabilen bir yöntem). Karmaşık ve kalabalık ilaç uygulamalarının içinde kullanılan bu yöntemler tamamlayıcı niteliktedir ve meydana gelen bütün olayları tespit etmeye yeterli değildir [31,33]. Kullanılan bu yöntemlerin avantaj ve dezavantajları Tablo 2'de görülmektedir.

İlaç hatalarının bildirilmesi için zorunlu ve gönüllü ulusal programlar geliştirilmiştir. Zorunlu sistemler, hastalarda ciddi hasar ya da ölüm görüldüğünde, gönüllü sistemler ise ramak kala hatalarda, hastaya zarar vermemiş ya da çok ciddi zarar vermemiş hataların bildiriminde kullanılmaktadır [34]. Hataların belirlenmesinde en sık kullanılan yöntem gönüllü hata bildirim sistemleridir. Sağlık çalışanları, hastalar ve hasta yakınları tarafından kullanılan bu yöntem yazılı, telefonla, elektronik postayla, faksla ya da bilgisayar tabanlı interaktif bir mekanizmayla yapılabilir. Ucuz ve kurulumu kolaydır.

2007 yılında Kanada'da potansiyel/ramak kala olayların bildirilmesini arttırmak için yapılan bir çalışmada, yazılı olarak form ile web üzerinden ve 7 gün 24 saat ulaşılabilir bir telefonla kullanılan bildirim yöntemleri karşılaştırılmıştır. Üç aylık çalışmada en fazla bildirimin %72 ile telefon üzerinden yapıldı-

Tablo 2. İlaç hatalarını tespit etmek için kullanılan yöntemlerin karşılaştırılması.

Yöntem	Avantajları	Dezavantajları	Etkinlik	Uygulanabilirlik
Spontan Bildirim	* Mevcut ilaç hatalarını yakalar * Güvenlik kültürünü teşvik eder	* Bildirim yapmama * Herhangi bir nicel veri yok * Verilerde eksiklik ve yanlışlık olması	* Bildirimler ve uyarılar * Geribildirim ve düzeltici eylemler	* Kurulumu kolay * Ucuz * Kullanımı için bildirim kültürü gerekli
Doğrudan Gözlem	* Doğrudur * Mevcut ve potansiyel hataları yakalar	* Zaman alıcı * Eğitimi zor	* Uygulama hataları ile ilgili kaliteli veri sağlar * İzleme ve reçeteleme hatalarını tespit etmez	* Hemşire eğitimi * Yoğun emek
Hasta Kayıtlarının İncelenmesi	* Geriye dönüktür * Mevcut veriler kullanılır * Genellikle standart kriterler kullanılır * Olay bildirimlerinden daha fazla veri elde edilir	* Zor * Zaman alıcı * Yoğun emek gerekir * Planlama kriterlerine / göstergelere gereksinim vardır	* Advers olayların tespitinde altın standarttır * İlaç hatalarını daha az tespit eder * Ramak kala olayları tespit etmez * Dağıtım ve uygulama süreçlerindeki hataları daha az oranda tespit eder	* Araştırmacıların eğitimlerine bağlıdır * Klinik geçmişinde ilaçların kayıtlarının kalitesine bağlıdır
Eczacı Müdahalesi Bildirim Sistemi	* Mevcut ve potansiyel ilaç hatalarını tespit eder * Orderın düzeltilmesini sağlar	* Bütün müdahaleler genellikle kayıtlı değildir * Çok zaman alıcıdır * Eczacılar her zaman hastaya ya da klinik notlara erişemezler	* Reçeteleme, aktarma ve izleme hatalarını tespit eder * Dağıtım ve uygulama hatalarını tespit etmede daha az etkilidir	* Kayıtları yapmak için zaman gereklidir.
Advers İlaç Etkisi Tetik Araçları	* Mevcut ilaç hatalarının tespitini sağlar * Otomatik tespit	* Kullanılan tetik aracına göre sınırlı tespit		* Bilgisayarlı belgeleme sistemi gerekir * Kullanılan tetik aracına göre tespit edilen sorunda çelişki

Kaynak: WHO, Reporting and Learning Systems for Medication Errors: The Role of Pharmacovigilance Centres, 2014

ğı ve en fazla bildirim yapılan alanın ilaçlar (%60) olduğu tespit edilmiştir [32].

İngiltere'de hataların bildirilmesi için ulusal bildirim sitemi (National Reporting and Learning System -NRLS) kullanılmakta, sonuçlar hastanelere geri bildirilmektedir. ABD, Kanada, Japonya ve İsveç'de ulusal bildirim sistemi bulunan ülkeler arasındadır [35,36]. Ülkemizde hizmet kalite standartları rehberi ile 01 Temmuz 2011 tarihinden itibaren sağlık kurumlarında "Güvenlik Raporlama Sistemi" adı ile kurulan sistem ilaç hatalarının bildirilmesini de içermektedir [37]. 2015 yılı temmuz ayında yayımlanan Sağlıkta Kalite Standartları Rehberi Versiyon 5 ile ilaç hataları sınıflama sistemi oluşturulmuş ve hangi hataların bildirileceği açıklanmıştır [38]. Ancak henüz veriler tek bir merkezde toplanmamaktadır.

Etkili bir hata bildirim sistemi geliştirmek için DSÖ, NCC MERP, IOM ve Güvenli İlaç Uygulamaları Enstitüsü (Institute for Safe Medication Practices-ISMP) aşağıda verilen önerileri geliştirmiştir:

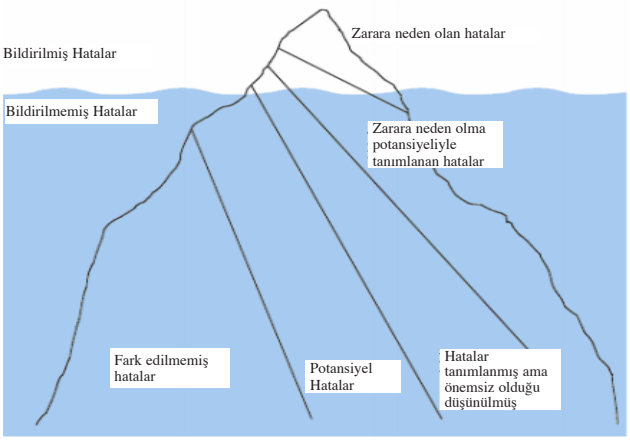
- Cezalandırıcı olmayan bir yapıda olmalıdır.
- Gizlilik sağlanmalıdır.
- Bağımsız olmalıdır.
- Verilerin uzmanlar tarafından analizi yapılmalı ve geri bildirimde bulunulmalıdır.
- Güven sağlamalıdır.
- Zamanında olmalıdır.
- Sistem yaklaşımı içerisinde değerlendirilmelidir.
- Yanıt vermeye hazır olmalıdır.

- Hata bildirimi mekanizmaları olayın nasıl olduğunu tamamıyla açıklayıcı serbest metin tarzında olmalı, yalnızca kutu işaretlemeye izin veren yapılandırılmış formatta olmamalıdır [1].

İlaç uygulama hatalarını azaltmak için hemşirelerin matematiksel becerilerinin yeterli olması, ilaçlar hakkında düzenli olarak eğitim almaları ve karşılaştıkları ilaç hatalarını bildirmeleri gerekmektedir [39,40]. Ancak yapılan çalışmalar hata bildirimlerinin yeterli düzeyde olmadığını göstermektedir [35]. Woo et al. [13] 1989-2012 yılları arasında Kore'deki bildirimleri inceleyerek yaptıkları çalışmada, pediatrik hastalarda 208 bildirim yapıldığını tespit etmiş ve 2005 yılından itibaren bildirimlerin arttığını göstermiştir. Buna rağmen, yapılan bildirimlerin hataların tamamını yansıtmadığı ifade edilmektedir. Wang ve ark.'nın [41] çalışmasında, hemşirelerin yaklaşık yarısı son bir yılda hiç ilaç hatası bildirimi yapmadıklarını belirtmişlerdir. Törüner ve Uysal'ın [27] çalışmasında da, her zaman sistem üzerinden bildirim yaparım diyenlerin oranı %47,9'dur.

Hata bildirimleri gönüllü bildirim sistemiyle yapıldığı için meydana gelen hataların ya da son anda yakalanan hataların büyük bir kısmı bildirilmemektedir. Bazı hatalar ise fark edilmediği ya da önemsenmediği için bildirilmemektedir. İngiltere Ulusal Sağlık Servisi (National Health Service-NHS) ilaç hatalarının bildirimini buz dağına benzetmiştir [42].

Şekil 3. İlaç hatası buzdağı.



Kaynak: The Health Care Standards Unit, 2004

Buna göre buz dağının görünmeyen yüzünde, fark edilmemeiş hatalar, potansiyel hatalar ve önemsiz olduğu düşünülerek bildirilmeyen hatalar yer almaktadır.

Literatürde hemşirelerin ilaç hatalarını bildirmemelerinin nedenleri arasında, hatayı nasıl yazacağını bilmemesi, bunu iş yükü ve bir ceza faktörü olarak görmesinin etkili olduğu belirtilmiştir [3]. NHS ise ilaç hatalarının bildirilmesi önündeki engelleri şu şekilde sıralamıştır: Hatayı görmekle ilgili bilgi eksikliği, bildirimin neden gerekli olduğu, neyi nasıl bildireceği konusunda bilgi eksikliği, hatadan hastanın zarar görmediğine dair bir yaklaşım, kendisine ya da meslektaşlarına dava açılması korkusu, bildirim mekanizmasına aşina olmama, benlik saygısını kaybetme, bildirim için çok meşgul hissetme, hata bildiriminde geri bildirim konusunda bilgi eksikliği [42]. 2008 yılında İngiltere'de bildirimi arttırmaya yönelik yapılması gerekli beş anahtar değişiklik şu şekilde belirlenmiştir: Çalışanlara geribildirimde bulunma, suçlayıcı kültürden kaçınıp öğrenmeye odaklanma, çalışanların ilgisini çekme, bildirim sistemini kolaylaştırma ve bildirimleri kullanma [15]. Hata bildirimini arttırmaya yönelik girişimler olumlu sonuçlar verebilir. Guerrero-Anzar ve ark.'nın [43] yaptığı çalışmada, ilaç hataları bildirimini arttırmak için hastaneye güvenilir bir bildirim ve analiz sistemi kurularak hemşirelere (6 kişilik gruplar), doktorlara ve eczacılara uygulama yaptırılmış, her ay hata bildirimleri analiz edilerek sonuçları çalışanlarla paylaşılmıştır. Girişimlerden önceki 12 aylık periyotta 13 olan ilaç hatası bildirim sayısı sonraki 9 ayda 42'ye yükselmiştir.

İlaç Hatalarının Önlenmesi:

İlaç hataları en fazla reçeteleme ve uygulama aşamalarında meydana gelmektedir. Reçeteleme alanında alınacak önlemler, çocuk hastalarda ilaç istemlerinin yazım ve okuma hatalarını engelleyecek, otomatik olarak doz hesaplamasının yapıldığı, kısaltma kullanılamayan bilgisayar sistemi üzerinden yazılması, istemin klinik eczacılar tarafından kontrol edilmesi, acil durumlar dışında sözel istem verilmemesi, ilaç

istemlerinin nasıl yapılacağına dair protokollerin bulunması ve bu konuda hekimlerin bilgilendirilmesi şeklinde özetlenebilir.

Uygulamaya yönelik ise ilaç hazırlanan ortamın sessiz olması, ilaçların 8 doğru kuralına göre uygulanması, ilaç hatalarına yönelik hemşirelere eğitim yapılması, öğrenci hemşirelere gözetmen dahilinde uygulama yaptırılması sayılabilir.

Bunlara ek olarak ilaç hatalarını önlemeye yönelik kurumlar tarafından şu tedbirlerin alınması önerilmektedir:

- Fazla çalışma saatlerinin ve iş yükünün azaltılması
- Hemşire başına düşen hasta sayısının iş yoğunluğuna göre planlanması
- Kurumlarda hata bildirimlerinin güvenli bir şekilde yapılmasını sağlayacak bildirim sistemlerinin kullanılması. Özellikle ramak kala hataların bildirimlerini arttırmaya yönelik kurum kültürünün geliştirilmesi, çalışanlara yönelik uygulamalı eğitimler yapılması
- Kurum yönetimi tarafından bildirim yapılan ilaç hatalarının kök neden analizlerinin yapılarak çalışanlarla paylaşılması ve gerekli önlemlerin alınması
- Yüksek riskli, yazılışı okunuşu ve görünümü benzer ilaçlara yönelik düzenleme yapılması.

SONUÇ

İlaç hataları çocuk hastaların zarar görmesine neden olabilen, hastanede kalış sürelerini, maliyeti arttıran, çalışanlarda stres ve korku yaratan önemli bir hasta güvenliği sorunudur. İnsana ve sisteme bağlı pek çok nedeni vardır. Çocuk hastalar kilosu, vücut yüzeyi gibi gelişimsel özellikleri ya da bazı ilaçların pediatrik formlarının olmaması nedeniyle de ilaç hatasına maruz kalabilmektedirler. Ayrıca küçük çocukların ilaç yan etkilerini dillendirememeleri, ilaç hatalarının tespitini güçleştirmekte ve hatalardan zarar görmelerine neden olmaktadır. Yapılan çalışmalar da çocuklarda ilaç hatalarının daha sık oranda yaşandığını ancak yapılan bildirimlerin yeterli düzeyde olmadığını göstermektedir. Bu nedenle hemşireler ve hekimlere yönelik düzenli aralıklarla eğitim planlanması, eğitimlerde ilaç hatalarının, ramak kala hataların neler olduğu, bildirimlerin nasıl yapılacağına yönelik örnek uygulamalar yapılması yararlı olacaktır. Hekimlerin ilaç istemlerini bilgisayar sistemine girdikten sonra eczacılar tarafından da kontrol edilmesi (özellikle yüksek riskli ilaçlar, kemoterapötik ilaçlar vb.), klinik eczacılık (hasta odaklı eczacılık) uygulamalarının (ilaçların eczane ortamında hazırlanarak kliniğe uygulama saatlerinde gönderilmesi, eczacının ilaç hazırlamaya katılımının aktif olarak sağlanması, ilaç etkilerini izlemesi, hastaların ilaç konularındaki eğitimini yapması vb.) çocuk servislerinde kullanılması hatanın hastaya ulaşmadan önlenmesine yardımcı olabilir. İlaç hatalarının bildirimini arttırmak için hastane yöneticilerinin ceza algısını ortadan kaldıracak, suçlayıcı olmayan, bildirim sonuçlarından öğrenmeyi hedefleyen ve hataların temelinde sistem kaynaklı olduğunu benimseyen bir kültür oluşturması uygun olacaktır. Bildirim kültürü oluşana kadar bildirim yapanlara ödül verilmesi ve diğer çalışanlarla paylaşılması etkili olabilir. İlaç hatalarının yalnızca bilgisayar üzerinden değil, tüm vardiyalarda ve hafta sonlarında da telefonla bildiriminin sağlanabileceği bir sistem kurulması bildirimleri arttırmada etkili olabilir.

KAYNAKLAR

1. Yılmaz A. Hemşirelerin İlaç Hataları Bildirimi Önündeki Engellere İlişkin Algıları, Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Ankara 2009:265.
2. Tunçel K. Hemşirelerin Hasta Güvenliği Kültürünü Algılama Düzeyi Ve Hasta Güvenliği Uygulamaları, Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum 2013:88.
3. Oğuz Ö. İlaç Hataları Ve Hataların Raporlanmasına Yönelik Hemşirelerin Alışkanlık Ve Deneyimlerinin Belirlenmesi Ve İlaç Hatalarının Önlenmesine İlişkin Stratejilerin Geliştirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul 2007:184
4. Hospital national patient safety goals. http://www.jointcommission.org/assets/1/6/2015_HAP_NPSG_ER.pdf (Erişim Tarihi:29.05.2015)
5. Medication errors. http://www.nccmerp.org/about-medication-errors (Erişim Tarihi: 24.05.2015)
6. Maurer MJ. Nurses' Perceptions Of And Experiences With Medication Errors, Doktora Tezi, The University of Toledo 2010: 190.
7. Medication Misadventures-Guidelines ASHP Guidelines on

Preventing Medication Errors in Hospitals.https://www.ashp.org/DocLibrary/BestPractices/MedMisGdlHosp.aspx (Erişim Tarihi:19.04.2015)
8. NCC MERP Taxonomy of medication errors. http://www.nccmerp.org/sites/default/files/taxonomy2001-07-31.pdf (Erişim Tarihi:12.04.2015)
9. National patient safety foundation.https://npsf.site-ym.com/?page=dictionarynz (Erişim Tarihi: 15.07.2015)
10. Cousins DH, Gerrett D, et al. A review of medication incidents reported to the National Reporting and Learning System in England and Wales over 6 years. *Br J Clin Pharmacol* 2011;74(4):597-604. https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.04166.x
11. Merino P, Martin MC, Alonso A, et. al. Medication errors in Spanish intensive care units. *Medicana Intensiva* 2013;37(6):391-399. https://doi.org/10.1016/j.medin.2012.11.002
12. Törüner Kılıçarslan E, Erdemir F. Pediatrik hastalarda ilaç uygulama hatalarının önlenmesi. *Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Dergisi* 2010;63-71.
13. Woo Y, Kim HE, Chung S, Park BJ. Pediatric medication error reports in Korea advers event reporting system database, 1989-2012: comparing with adult reports. *J Korean Med Sci* 2015;30:371-377. https://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.4.371
14. Stratton KM, Blegen MA, Pepper G, Vaughn T. Reporting of medication errors by pediatric nurses. *Journal of Pediatric Nursing* 2004;19(6):385-392. https://doi.org/10.1016/j.pedn.2004.11.007
15. Williamson S. Reporting medication errorsand near misses. In: Courtenay M, Griffi M (eds), Medication Safety: An Essential Guide. Cambridge University Press, Cambridge 2009; p.155-171. https://doi.org/10.1017/CBO9780511642272.011
16. Koumpagioti D, Varonis C, Kletsiou E, nteli C, Matziou V. Evaluation of the medication process in pediatric patients: a meta analysis. *Journal de Pediatria* 2014;161:1-12.
17. Stavroudis TA, Shore AD, Morlock L, et al. NICU medication errors: identifying a risk profile for medication errors in the neonatal intensive care unit. *Journal of Perinatology* 2010;30:459-468. https://doi.org/10.1038/jp.2009.186
18. Doherty C, Mc Donnell C. Tenfold medication errors: 5 years' experience at a university-affiliated. *Official Journal of the American Academy of Pediatrics* 2012;129:916-92.
19. Flyn EA and Barker KN. Research on errors in dispensing and medications administration. In: Cohen MR (ed), Medication Errors. American Pharmacists Assosciation, Washington DC, 2007; p.25.
20. Ding Q, Barker KN, Flynn EA, et al.Incidence of intravenous medication errors in china. *Scine Direct* 2015;6C:33-39.
21. Sears K, Pallas LO, Stevens B, Murphy GT. The relationship between the nursing work enviroment and occurrence of reported paediatric medication administration errors: a pan canadian study. *Journal of Pediatric Nursing* 2013;28:351-356. https://doi.org/10.1016/j.pedn.2012.12.003
22. Özkan S, Kocaman G, Öztürk C. Çocuklarda ilaç uygulama hatalarının önlenmesine yönelik yöntemlerin etkinliği. *Türk Pediatri Arşivi* 2013;299-302.
23. Otero P, Leyton A, Mariani G, Cernadas JMC. Medication errors in pediatric inpatients: prevelance and results of a prevention program. *American Academy of Pediatrics* 2008;122:737-743. https://doi.org/10.1542/peds.2008-0014
24. Lan Y, Wang KK, Yu S, et al. Medication errors in pediatric nursing: assesment of nurses' knowledge and analysis of the consequences of errors. *Nurse Edication Today* 2014;34:821-828. https://doi.org/10.1016/j.nedt.2013.07.019
25. Sheu SJ, Wei IL, Chen CH, Yu S, Tang FI. Using snowball sampling method with nurses to understand medication administration errors. *J Clin Nurs* 2009;18(4):559-69. https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2007.02048.x
26. You M, Choe M, Park G, Kim S, Son Y. Perceptions regarding medication administration errors among hospital staff nurses of South korea. *International Journal for Quality in Health Care* 2015;1-8. https://doi.org/10.1093/intqhc/mzv036
27. Töruner EK and Uysal G. Causes, reporting, and prevention of medication errors from a pediatric nurse perspective. *Australian Journal of Advanced Nursing* 2012;29(4):29-35.
28. Eroğlu L. Pediyatrik farmakoloji.In: Neyzi O, Ertuğrul T (eds), Pediyatri. 4. baskı, 2. cilt. İstanbul, Nobel Matbaacılık, 2010: p.1975-1981.
29. Çimen S. Çocuklarda ilaç uygulamaları. In: Conk Z, Başbakkal Z, Bal Yılmaz H, Bolışık (eds), Pediatri Hemşireliği. Özyurt Matbaacılık, Ankara, 2013; p.973-974.
30. Lemer C, Bates DW, Yoon C. The role of advice in medication administration errors in the pediatric ambulatory setting. *J Patient Saf* 2009;5(3):168-75. https://doi.org/10.1097/PTS.0b013e3181b3a9b0
31. Orgeas MG, Philippart F, Bruel C, et al. Owerview of medical errors and advers events. *Annels of Intensive Care a Springer Open Journal* 2012;2(2):1-9.
32. MacPhee E, Sherrard H. An innovative approach to''near miss' capture for improvement to patient safety. A Canadian Patient Safety Institue Studentship Project. *University of Ottawa Heart Institue* 2007;1-41.
33. World Health Organization, Reporting And Learning Systems For Medication Errors: The Role Of Pharmacovigilance Centres (2014).
34. Cheung K, Learning From Medication Errors Through A Nationwide Reporting Programme, Doktora Tezi, Scientific Institute for Quality in Healthcare and Department of Clinical Pharmacy, Radboud University Medical Center, Nijmegen 2015:215.
35. Uzun Ş, Arslan F. İlaç uygulama hataları. *Türkiye Klinikleri J Med* 2008;28:217-222.
36. Hanlon C, Sheedy K, Kniffin T, Rosentha J. National academy for state health policy,''2014 Guide to State Adverse Event Reporting Systems''NASHP, 207, 2015: 874-6524.
37. Güvenlik Raporlama Sistemi.
38. Sağlıkta kalite standartları hastane versiyon 5.http://www.kalite.saglik.gov.tr/content/files/duyurular_2011/2011/2014/sks_hastane_versiyon_5_08.07.2015.pdf (Erişim Tarihi:05.07.2015).
39. Küçükakça G. Cerrahi Kliniklerde Çalışan Hemşirelerin Yüksek Riskli İlaç Uygulamaları Konusundaki Bilgi Durumlarının Ve İlaç Hatalarıyla İlgili Tutum Ve Davranışlarının İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum 2013:81.
40. Cleary-Holdforth J, Leufer T. Thestrategic role of education in the prevention of medication error in nursing: part 2. *Nurse Education in Practice* 2013;13:217-220. https://doi.org/10.1016/j.nepr.2013.01.012
41. Wang X, Liu K, You L, et al. The relationship between patient safety culture and adverse events: a quastionnaire survey. *International Journal of Nursing Studies* 2014;51:1114-1122. https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2013.12.007

42. The Health Care Standards Unit, Department of Health. Medication errors: definitions, incidence and causes. Building a Safer NHS for Patients: Improving Medication Safety. http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20130107105354/http:/www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_4084961.pdf (Erişim Tarihi:15.06.2015)
43. Guerrero-Anzar MD, Jimenez-mesa E, Cortrina-Luque J, et al. Validation of method for notifying and monitoring medication errors in pediatrics. *Anales de Pediatria* 2014;81(6):360-367.

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2016; 6(3):174-178
doi:10.5222/buchd.2016.174

Klinik Araştırma

Çocuk ve adölesanlarda sekiz yıllık testis torsiyonu deneyimlerimiz

Our eight year experience with testicular torsion of children and adolescents

Ali SAYAN[1], Mehmet CAN[2]

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

ÖZ

Amaç: Testis torsiyonu, testis ve spermatik kordun ekseni etrafında dönüşü ile karakterize akut skrotal ağrıya neden olan patolojik bir durumdur. Çalışmamızda 8 yıllık dönemde kliniğimizde testis torsiyonu tanısıyla opere edilmiş 43 hasta retrospektif olarak incelenmiştir.
Yöntem: Ocak 2008 - Aralık 2015 tarihleri arasında testis torsiyonu öntanısıyla opere edilen 43 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.
Bulgular: Testis torsiyonu öntanısıyla opere edilen hastaların 8'inde operasyonda testis torsiyonu saptanmamış, 35'inde testis torsiyonu saptanarak detorsiyon veya orşiektomi uygulanmıştır. Yaş aralığı 0-17 yaş arasında değişmektedir (ort.10.8). Hastaların 23'ünde (%69) sol, 12'sinde (%31) sağ testis torsiyonu saptanmıştır. İlk 12 saatte başvuran 13 (%37) hastanın hiçbirinde orşiektomi gerekmemiştir. On iki-yirmi dört saat arasında başvuran 18 hastanın (%52) 8'ine (%23) detorsiyon, 10'una (%29) orşiektomi gerekmiştir. Yirmi dört satten geç başvuran 4 hastamızın (%12) birine (%3) detorsiyon, diğer 3 hastaya (%9) orşiektomi yapılmıştır.
Sonuç: Çocuk ve adölesanlarda testis torsiyonu akut skrotumun en sık nedenlerinden birisidir. Testis torsiyonuna yol açan en önemli neden erkeklerin %12'sinde saptanan bell-clapper (çan tokmağı) deformitesidir. Eksplorasyonda testis kaybını belirlemede en önemli kriterler torsiyonun derecesi ve süresidir. Sonuç olarak, testis torsiyonu çocuk ve adölesanlarda en sık görülen ve testis kaybı ile sonuçlanabilen, en ciddi akut sktrotum nedenidir. Tedavide başarı oranını belirleyen en önemli etken ise erken tanı ve erken cerrahi uygulamadır.

Anahtar kelimeler: Testis, torsiyon, çocuk

ABSTRACT

Objective: Testicular torsion is a pathologic condition characterised by the rotation of spermatic cord and testis around its axis which causes acute scrotal pain. In our study 43 patients were analyzed retrospectively which were operated in our clinic with a diagnosis of testicular torsion during the 8-year period.
Methods: Forty-three patients operated with the initial diagnosis of testicular torsion between January 2008, and December 2015 were retrospectively evaluated.
Results: We did not detect testicular torsion intraoperatively in 8 patients who were operated with the initial diagnosis of testicular torsion, while in 35 patients testicular torsion was detected and detorsion or orchiectomy was performed. Age range of the patients varied between 0, and 17 years. Twelve (31%) patients had right and 23 patients (69%) left testicular torsion. In thirteen patients (37%) presenting within the first 12 hours, orchiectomy was not required. Eighteen patients (52%) admitted between 12-24 hours, and 8 (23%) of them required detorsion and the remaining 10 (29%) cases necessitated orchiectomy. Four (%12) patients admitted later than 24 hours who underwent (n=1;3%) detorsion or orchiectomy (n= 3;9%).
Conclusion: Testicular torsion is one of the most common causes of acute scrotum in children and adolescents. The bell-clapper deformity detected in 12% of males is the most important reason that leads to testicular torsion. In exploration, the most important criteria in determining the loss of testis is the degree and duration of torsion. As a result, testicular torsion is most common and serious cause in children and adolescents that may result in loss of the testicles. The most important factors that determine the success rate of treatment is early diagnosis and surgery.

Key words: Testis, torsion, children

Alındığı tarih: 01.05.2016
Kabul tarihi: 29.08.2016

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Ali Sayan, 119/3 Sokak Prelüt Sitesi C-Blok No:4/7 Evka 3, Bornova-35050-İzmir
e-mail: alisayan@superonline.com

GİRİŞ

Testis torsiyonu testis ve spermatik kordun ekseni etrafında anormal dönüşü ile karakterize akut ve ciddi skrotal ağrıya neden olan patolojik bir durumdur. Bu anormal dönüş etkilenen taraftaki testis ve diğer skrotal yapıların kanlanmasında azalmaya ve hatta durmaya yol açar [(1)]. Hastalar sıklıkla testiste şişlik ve ağrı yakınması ile başvururlar. Testis torsiyonunun epididimit, orşit, travma, idiopatik skrotal ödem, inguinal herni, hidrosel, varikosel, tümör ve testis eklerinin torsiyonu gibi diğer akut skrotum nedenlerinden hızlıca ayırıcı tanısının yapılması gerekir çünkü torsiyonun başlangıcından itibaren geçen süreye bağlı olarak testisi koruma olasılığı azalır. Testis torsiyonu akut skrotumun en acil ve en önemli nedenidir [(2)].

Tüm skrotal kitlelerde olduğu gibi testis torsiyonunda da en önemli tanı yöntemi dikkatle yapılmış skrotal ultrasonografi (US) ve/veya skrotal renkli Doppler ultrasonografi (RDUS)'dir. Akut skrotumlu hastalarda RDUS'un sensitivitesi %88 spesifitesi %98 olarak bildirilmiştir [(3)].

Bu çalışmada 8 yıllık bir dönemde kliniğimizde testis torsiyonu tanısı ile opere edilmiş olan 43 hasta retrospektif olarak incelenmiş ve yakınmaları, tanı algoritmaları, başvuru süreleri ile cerrahi tedavinin başarısı arasındaki ilişki yönünden değerlendirilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2008-Aralık 2015 tarihleri arasında kliniğimizde testis torsiyonu öntanısı ile yatırılan ve opere edilen 43 hastanın dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların tamamında tanı, öykü, fizik muayene ve skrotal RDUS ile konulmuştur.

BULGULAR

Kliniğimizde 8 yıllık dönemde testis torsiyonu öntanısı ile 43 çocuk ameliyat edilmiştir. Bu hastaların 8'inde operasyonda testis torsiyonu saptanmamış, 35 hastamızda testis torsiyonu saptanarak detorsiyon veya orşiektomi uygulanmıştır. Hastaların yaş aralığı 0-17 yaş arasında değişmekte olup, ortalama yaş 10,8'dir. Hastaların 23'ünde (%69) sol, 12'sinde (%31) sağ testis torsiyonu saptanmıştır. Bilateral testis torsiyonu tanısı ile opere edilmiş hastamız yoktur.

Ayrıntılı anamnez ve fizik muayene sonrası testis torsiyonu düşünülen tüm hastalara RDUS yapıldı. Hastaların 10'unda (%23) akım normal olarak raporlanırken, kalan 33 hastada (%77) akım saptanmamıştır. RDUS normal olarak değerlendirilen 10 hastanın 5'inde eksplorasyonda torsiyon saptanmamış, 5 hastada ise torsiyona rastlanmıştır. RDUS da akım saptanmayan 33 hastanın ise 3'ünde torsiyon saptanmamış, 30 hastada ise torsiyona rastlanmıştır.

Eksplorasyonda testis torsiyonu saptanmayan 8 hastanın 4'ünde epididimorşit dışında patoloji yoktu. Üç hastada appendiks testis torsiyonu saptanmış ve eksize edilmiştir. Bu hastaların birinde fizik muayenede blue dot saptanmış diğer iki hastada appendiks testis torsiyonu düşündürecek muayene ve radyolojik bulgu görülmemiştir. Bir hastada ise inmemiş testis dışında patoloji saptanmadı. Epididimorşit saptanan bir hasta, appendiks testis torsiyonu saptanan bir hasta ve inmemiş testis saptanan hastalarda RDUS bakısında testis kanlanması azalmış olarak değerlendirilmiş ve operasyon kararı alınmıştır. Diğer hastalarda ise RDUS bakısı olağan olarak raporlanmasına rağmen, klinik ve fizik muayene bulguları ışığında operasyona karar verilmiştir.

Testis torsiyonu saptanan 35 hastanın 2'sinde (%6) ekstravaginal diğerlerinde (%94) intravaginal torsiyon görüldü.

Hastaların başvuru süresi en erken 6 saat en geç 504 saat olarak saptanmıştır. İlk 12 saatte başvuran 13 (%37) hastanın tamamında detorsiyon ile testis kanlanması dönmüş ve orşiektomi gerekmemiştir. Oysa bu hastaların tamamında peroperatif olarak torsiyon dereceleri yüksek bulunmuştur. Beş hastada

Tablo 1. Testis torsiyonlarında torsiyon derecelerinin başvuru saatlerine göre dağılımı.

	180°	360°	540°	720°	Toplam
0-12 saat	-	-	5 (%14)	8 (%23)	13 (%37)
12-24 saat	1 (%3)	6 (%17)	1 (%3)	10 (%29)	18 (%52)
>24 saat	1 (%3)	3 (%8)	-	-	4 (%11)
Toplam	2 (%6)	9 (%25)	6 (%17)	18 (%52)	35 (%100)

540°, sekiz hastada ise 720° torsiyon saptanmıştır (Tablo 1). On iki-yirmi dört saat arasında başvuran 18 hastanın (% 52), 8'inde (%23) detorsiyon yeterli olmuşken, 10 hastaya (%29) orşiektomi gerekmiştir. Orşiektomi gereken hastalarda torsiyonun 360°'den fazla olması dikkat çekicidir. Yirmi dört satten daha geç başvuran 4 hastamızın (%12) sadece birinde (%3) detorsiyon yeterli olmuşken, diğer 3 hastaya (%9) orşiektomi yapılmıştır (Tablo 2). Detorsiyon yapılan hastada torsiyon 180° saptanmıştır. Testis nekrozunda başvuru süresi kadar önemli bir diğer kriter de torsiyonun derecesidir. Yüz seksen 0 torsiyon saptanan iki hastamızda (%6) başvuru süresi 12 saatten geç olmasına rağmen nekroz görülmemiş ve detorsiyon yapılmıştır. Üç yüz altmış 0 torsiyon saptanan 9 hastanın (%26) 6'sında (%17) detorsiyon ile kanlanma dönmüş, 3 hastada (%9) ise orşiektomi yapılmıştır. Orşiektomi yapılan hastalarda başvuru süresi 24 saatten uzundur. Beş yüz kırk 0 torsiyon saptanan 6 hastanın (%17) hiçbirinde orşiektomi gerekmemiştir çünkü hepsi 24 saatten önce başvurmuş hastalardır. Yedi bin iki yüz torsiyon saptadığımız 18 hastanın (%51) ise 8'inin (%23) başvuru süresi 12 saatten erkendir ve detorsiyon yeterli olmuşken,başvuru süresi 12 saatten geç olan 10 hastada (% 29) orşiektomi yapılmıştır (Tablo 3).

Hastaların 3 ay sonra yapılan kontrollerinde 24 saatten geç başvuran ve testis detorsiyonu yapılan hastamızda ve 12-24 saat arasında başvuran ve testis detorsiyonu yapılan hastalarımızdan ise dördünde testisin karşı tarafa göre yaklaşık %50 küçüldüğü saptanmıştır.

Orşiektomi yapılan hastalara kontrlateral, detorsiyon yapılan hastalara ise hem ipsilateral hem de kontrlateral testiküler fiksasyon uygulanmıştır.

Tablo 2. Testis torsiyonlarında şikayetlerin başlamasından operasyona kadar geçen sürenin tedavi başarısına etkisi.

	Detorsiyon	Eksizyon	Toplam
0-12 saat	13 (%37)	-	13 (%37)
12-24 saat	8 (%23)	10 (%29)	22 (%52)
>24 saat	1 (%3)	3 (%8)	4 (%11)
Toplam	22 (%63)	13 (%37)	35 (%100)

Tablo 3. Testis torsiyonlarında rotasyon derecesinin tedavi başarısına etkisi.

	Detorsiyon	Eksizyon	Toplam
1800	2 (%6)	-	2 (%6)
3600	6 (%17)	3 (%9)	9 (%26)
5400	6 (%17)	-	6 (%17)
7200	8 (%23)	10 (%29)	18 (%51)
Toplam	22 (%63)	13 (%38)	35 (%100)

TARTIŞMA

Çocuk ve adolesanlarda testis torsiyonu akut skrotumun en sık nedenlerinden birisidir [2,4] ve sıklıkla akut skrotuma neden olan epididimorşit, travma, idiopatikskrotal ödem, testis eklerinin torsiyonu gibi tablolarla karışır. Sol testisde daha fazla görüldüğü değişik çalışmalarla gösterilmiştir [5]. Çalışmamızda da, literatürle uyumlu olarak hastaların %69'unda sol testis torsiyonu görülmüştür.

Yalnızca öykü ve fizik muayene ile testis torsiyonunu diğer akut skrotum nedenlerinden ayırmak zor olabilmektedir. Skrotumda şişlik, ağrı, ödem, kızarıklık gibi klinik bulgular tüm akut skrotumlu hastalarda bulunabilir ve diagnostik değildirler [6].Testisde hassasiyet, anormal yerleşimli testis ve kremasterik refleks kaybı gibi klinik bulgular testis torsiyonlu hastalarda daha sık görülür ancak Karamazyn testis torsiyonu bulunan hastaların %10'unda kremasterik refleksin kaybolmadığını belirtmiştir [7]. Bu nedenle geçmişte testis torsiyonu şüphesi olan hastalarda standart yaklaşım skrotal eksplorasyon iken, günümüzde gereksiz cerrahi operasyondan kaçınmak amacıyla akut skrotumlu bütün çocuklarda acil skrotal RDUS yapılması tavsiye edilmektedir [8]. Skrotal RDUS'un popülerliği noninvaziv bir işlem olması, yüksek tanı değeri ve skrotumdaki diğer patolojilerin de ayırıcı tanısının yapılabilmesi nedeniyle kısa sürede artmıştır, ancak operatöre bağlı bir tetkik olduğundan kimi zaman yanlış sonuçlar verebilmektedir. Sonuç olarak, çalışmamızda skrotal RDUS normal olarak raporlanan 5 hastada (%12) eksplorasyonda torsiyon saptanmışken, skrotal RDUS bakısında akım kodlanmayan 3 hastada (%7) ise torsiyon saptanmamıştır. Söz konusu tanı yanılmaları radyoloğun skrotal RDUS deneyiminden, torsiyonun bazen intermittant olabilmesinden ve küçük çocuklarda skrotal

RDUS bakmanın zorluğundan kaynaklanabilmektedir [9]. Ingram 13 yaşa kadar çocukların %38'inde skrotal RDUS ile tespit edilebilecek bir kan akımı olmadığını göstermiştir [9]. Öte yandan Bader spermatik kordun 360 0'den daha az olan torsiyonunda kan akımının azalmayabileceğini belirtmiştir [10]. Bu nedenle son yıllarda testis torsiyonu tanısında RDUS'a göre daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olan ve torsiyone olmuş spermatik kordun direkt visualizasyonunu sağlayan HRUS (High Resolution Ultrasonography) kullanımını öneren [11] yayınlar artmıştır.

Radyolojik görüntüleme yöntemlerindeki tüm bu gelişmelere rağmen, özellikle perifer hastanelerde ve nöbet şartlarında kolayca ulaşılabilir olmamaları çocuk cerrahlarının tek başına fizik muayene ile tanı koymasını zorunlu hale getirmektedir. Bu nedenle, radyolojik yöntemlerle ayırıcı tanının hemen yapılamayacağı durumlarda fizik muayene bulguları acil cerrahi eksplorasyona karar vermede tek başına yeterlidir [12]. Akut skrotum tanılı hastalarda radyolojik yöntemlerle ayırıcı tanıya gitmek zaman alacaksa beklemeden acil cerrahi eksplorasyonun testis kaybını azalttığı klinik çalışmalarla gösterilmiştir [13].

Testis torsiyonuna yol açan en önemli neden, normalde yalnızca testisin posteraolateralinde bulunması gereken tunika vajinalisin testis, epididim ve spermatik kordun distalini tamamen çevrelemesiyle karakterize bir anomali olan ve erkeklerin %12'sinde saptanan bell-clapper deformitesidir [14]. En sık diğer nedenler travma ve artmış testis volümüdür [14]. Bell-clapper deformitesi olan hastalarda intravajinal testis torsiyonu görülür ve bu hastaların %80'inde karşı testiste de aynı deformite mevcuttur ve torsiyon riski yüksektir [14]. İkinci bir testis torsiyonu tipi ise daha sık olarak yenidoğan döneminde görülen ekstravajinal torsiyondur ki testis ve gubernakulum ile tüm funikulus birlikte döner [15]. Sıklığı 7500 yenidoğanda bir olan bu ender durum serimizde 2 (%5) hastada görülmüştür ve bunlardan birinde tabloya inmemiş testis de eşlik etmekteydi. İnmemiş testisin torsiyone olduğu hastamızda nekrotik testis eksize edilmiş diğer hastamızda ise detorsiyon ve fiksasyon yeterli olmuştur. Diğer hastalarımızın tamamında intravajinal testis torsiyonu saptanmıştır (%95).

Testis torsiyonunun tedavisinde başarı erken tanı ve torsiyonun cerrahi olarak düzeltilmesi ve skrotuma uygun şekilde fiksasyonunun yapılmasıyla sağlanmaktadır. Eksplorasyonda testis kaybını belirlemede en önemli kriterler torsiyonun derecesi ve süresidir. On iki saatten az süren torsiyonlarda testis nekrozu %4 iken, daha uzun torsiyon sürelerinde %75 çıktığını bildiren yayınlar mevcuttur [16]. Çalışmamızda, 12 saatten önce opere edilen hastalarda nekroz gelişmemiş daha geç başvuran hastalarda ise nekroz oranı %59 olarak saptanmıştır. Aynı şekilde torsiyonun derecesi 360 0'den az olan 2 hastamızda nekroz görülmezken, 360 0'den fazla torsiyon görülen 33 hastanın %39'unda nekroz saptanarak orşiektomi yapılmıştır. 720 0 ve üzerindeki torsiyonlarda ise nekroz oranı %56'ya ulaşmaktadır.

Sonuç olarak, testis torsiyonu çocuk ve adolesanlarda en sık görülen ve testis kaybı ile sonuçlanabilen en ciddi akut sktrotum nedenidir. Skrotal RDUS ayırıcı tanıda en kullanışlı görüntüleme yöntemidir. Tedavide başarı oranını belirleyen en önemli etken ise erken tanı ve erken cerrahi uygulamadır.

KAYNAKLAR

1. Pentyala S, Lee J, Yalamanchili P, Vitkun S, Khan SA. Testicular torsion: a review. *J Low Genit Tract Dis* 2001;5:38-47.
2. Liu CC, Huang SP, Chou YH ve ark. Clinical presentation of acutes crotum in young males. *Kaohsiung J Med Sci* 2007;23:281-286. https://doi.org/10.1016/S1607-551X(09)70410-3
3. Baker LA, Sigman D, Mathews RI, Benson J, Docimo SG. An analysis of clinical outcomes using color doppler testicular ultrasound for testicular torsion. *Pediatrics* 2000;105:604-607. https://doi.org/10.1542/peds.105.3.604
4. Knight PJ, Vassy LE. The diagnosis and treatment of the acute scrotum in children and adolescents. *Ann Surg* 1984;200:664-673. https://doi.org/10.1097/00000658-198411000-00019
5. McCombe AW, Scobie WG. Torsion of scrotalcontents in children. *Br J Urol* 1988;61:148-150. https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.1988.tb05065.x
6. Murphy FL, Fletcher L, Pease P. Earlyscrotalexploration in all cases is the investigation and intervention of choice in th eacute paediatric scrotum. *Pediatr Surg Int* 2006;22:413-416. https://doi.org/10.1007/s00383-006-1681-0
7. Karmazyn B, Steinberg R, Kornreich L ve ark. Clinical and sonographic criteria of acute scrotum in children: a retrospective study of 172 boys. *Pediatr Radiol* 2005;35:302-310. https://doi.org/10.1007/s00247-004-1347-9

8. Kass EJ, Stone KT, Cacciarelli AA, Mitchell B. Do allchildren with an acute scrotum require exploration? *J Urol* 1993;150:667-669.
9. Ingram S, Hollman AS, Azmy A. Testicular torsion: missed diagnosis on colour Doppler sonography. *Pediatr Radiol* 1993;23:483-484. https://doi.org/10.1007/BF02012461
10. Bader TR, Kammerhuber F, Herneth AM. Testicular blood flow in boys as assessed at color Doppler and power Doppler sonography. *Radiology* 1997;202:559-564. https://doi.org/10.1148/radiology.202.2.9015090
11. Kalfa N, Veyrac C, Lopez M. Multicenter assessment of ultrasound of the spermatic cord in children with acute scrotum. *J Urol* 2007;177(1):297-301. https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.08.128
12. Sander S, Eliçevik M, Ünal M, Celayir AC. 14 years experience in delayed acute scrotum from a maternal and child hospital. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni* 2005;36:3.
13. Ayvaz OD, Celayir AC, Moralıoğlu S, Bosnalı O. Four years' retrospective look for acute scrotal pathologies. *North Clin Ist* 2015;2(3):182.
14. Njeze GE. Testicular torsion: Needless testicular loss can be prevented. *Nigerian Journal of Clinical Practice* 2012;15:2.
15. Ellati RT, Kavoussi PK, Turner TT, Lysiak JJ. Twist and shout: A clinical and experimental review of testicular torsion. *Korean Journal of Urology* 2009;50(12):1159-1167.
16. Anderson JB, Williamson RC. Testicular torsion in Bristol: a 25-year review. *Br J Surg* 1988;75:988-992. https://doi.org/10.1002/bjs.1800751015

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2016; 6(3):179-184
doi:10.5222/buchd.2016.179

Klinik Araştırma

Çocukluk çağı obezitesinin demir eksikliğine etkisi ve hepsidin, leptin, interlökin-6 ile ilişkisi

The impact of childhood obesity on iron deficiency and its relationship with hepcidin, leptin, interleukin-6

Burak SEYREK[1], Zühal ÖRNEK[2], Fatih BATTAL[3]

[1]Çorlu Devlet Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Tekirdağ
[2]Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Zonguldak
[3]Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çanakkale

ÖZ

Amaç: Obezitenin son yıllarda demir eksikliği ile ilişkisi gösterilmiştir. Bunun nedeni olarak adipoz doku kaynaklı oluşan kronik inflamasyonun neden olduğu düşünülmüştür. İnflamasyonla hepsidin artışı çesitli çalışmalarda gösterilmiştir. Çalışmamızda, obezite ve demir eksikliği arasındaki ilişki, obezitede hepsidin ve leptinin demir homeostazında yeri ve obezitede oluşan inflamasyonun saptanıp demir parametrelerine etkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır.
Yöntem: Elli dört obez (vücut kitle indeksi (VKİ)>95p) ve 51 normal kiloda (VKİ: 5p-95p) olan 5-16 yaş arası çocuklarda yapılan bir olgu kontrol çalışmasıdır. İki grupta demir, total demir bağlama kapasitesi (TDBK), ferritin, tam kan sayımı, transferrin saturasyon indeksi (TSİ), interlökin-6 (IL-6), C- reaktif protein (CRP), leptin ve hepsidin çalışıldı.
Bulgular: Obez grup kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, azalmış serum demir (p=0,004), hemoglobin (Hb) (p=0,010), TSİ (p=0,001) düzeyi, artmış hepsidin (p=0,001), TDBK (p=0,041), leptin (p=0,001), CRP (p=0,001) düzeyleri bulundu. Obez grubunda Hb düzeyleri 18 (%33,3) olguda düşük saptanırken, bunların 8 (%14,8)'inde demir eksikliği anemisi (DEA) ile uyumlu parametreler saptanmıştır. Beş (%9,2) olgu ise kronik hastalık anemisi kabul edilmiştir. Obez grubunda DEA saptananların sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p=0,032). Hasta grubu Hb düzeyine göre karşılaştırıldığında, anemisi olan olguların VKİ'nin artmış (p=0,001), hepsidin (p=0,008) ve ferritin (p=0,006) düzeylerinin ise azalmış olduğu saptanmıştır.
Sonuç: Çalışmamızda, demir eksikliği ile obezite birbiriyle ilişkili bulundu. Demir eksikliği nedeni olarak hepsidinin etkisi gösterildi. Obezite, inflamasyon ve eritropoez arasındaki ilişkiyi anlamaya yönelik olarak yapılacak her çalışma, obez hastalarda demir eksikliği ortaya çıkmasını engellemek için nütrisyonel ve/veya farmakolojik terapiler geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Çocukluk çağı obezitesi, demir eksikliği, inflamasyon, IL-6 hepsidin

ABSTRACT

Objective: The relationship between iron deficiency, and obesity has been shown in recent years. The reason is thought to be the anemia of chronic disease caused by chronic inflammation originating from adipose tissue. Our aim is to determine the relationship between obesity and iron deficiency, the place of hepcidin in iron homeostasis, and inflammation occurring in obesity, and also demonstrate its effect of the parametres of iron metabolism in obese children.
Methods: This study was performed with 54 obese (body mass index (BMI)>95p) and 51 normal weighted (BMI: 5-95p) children aged between 5-16 years. In two groups serum iron, total iron binding capacity (TIBC), ferritin, hemoglobin, transferrin saturation index (TSI), interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), leptin and hepcidin were studied.
Results: When compared with the control group; decreased serum iron (p=0.004), hemoglobin (Hb) (p=0.010), TSI (p=0.001), increased hepcidin (p=0.001), TDBK (p=0.041), leptin (p=0.001), CRP (p=0.001) levels were found in obese children. In 18 cases (%33.3) decreased levels of Hb were detected, while in 8 of these cases (%14.8) the parameters were found compatible with iron deficiency anemia (IDA). Five cases (%9.2) were accepted as anemia of chronic disease. In the obese group the number of patients with IDA was found statistically significantly higher (p=0.032). Besides higher BMI (p=0.001), however decreased hepcidin (p=0.008), and ferritin (p=0.006) levels were detected in anemia patients.
Conclusion: In our study obesity was found to be associated with iron deficiency. The effect of hepcidin was shown to be the cause of iron deficiency. Every study to be performed in order to understand the relationship between inflammation, obesity and erythropoiesis will contribute to the development of nutritional, and/or pharmacological therapies with the aim to prevent the onset of iron deficiency in obese patients.

Key words: Chidhood obesity, iron deficiency, inflammation, hepcidin, interleukin-6

Alındığı tarih: 23.06.2016
Kabul tarihi: 08.11.2016

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Zühal Örnek, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Esenköy-Zonguldak
e-mail: zuhalornek@gmail.com

GİRİŞ

Demir eksikliği dünyada en yaygın görülen nutrisyonel sorundur. Yapılan çalışmalar çocukluk çağındaki obeziteye demir eksikliğinin eşlik ettiğini göstermiştir [1]. Demir eksikliğinin obezitede sık görülmesinin nedeni olarak adipoz dokudan salgılanan adipokin ve sitokinlerin neden olduğu düşük dereceli kronik inflamasyon sorumlu tutulmaktadır.

Demir metabolizmasının düzenlenmesinde, antimikrobial etkinliği olan ve idrarla atılan hepsidin temel hormon olarak kabul edilmektedir [2]. Vücut savunması, inflamasyon ve demir metabolizması arasında önemli bir bağ oluşturan hepsidinin bağırsaklardan demir emilimi ve makrofajlardan demir salınımı üzerine negatif bir etkisi olduğu kabul edilir [3]. Yağ dokusundan sentez edilen interlökin-6 (IL-6), immun yanıtı, akut faz reaksiyonlarını ve hematopoezi regüle ederek konağın savunma mekanizmasında önemli bir rol oynar. İnfeksiyon ve inflamasyonla hepsidin sentezi belirgin olarak artar ve IL-6 bu artıştan sorumlu uyarıcıdır [4]. Ayrıca IL-6 hepatik protein sentezinin, dolayısıyla da C- reaktif proteinin (CRP) major indükleyicisidir. Obezite ile birlikte, CRP ve IL-6 gibi inflamatuvar medyatörlerin artması obezitenin hafif dereceli inflamatuvar bir hastalık olarak nitelendirilmesine yol açmıştır [5].

Yapılan çalışmalar inflamasyonun demir eksikliğine ve sitokin bağımlı hepsidin artışına bağlı kronik hastalık anemisi (KHA) gelişmesine neden olduğunu göstermiştir [6]. İnflamasyona bağlı anemi IL-6'dan hepsidine, hepsidinden hipoferremiye ve anemiye doğru uzanan bir kaskadı içermektedir.

Çalışmamızda, obez ve normal kilolu olmak üzere iki grupta demir, total demir bağlama kapasitesi (TDBK), tranferrin saturasyonu indeksi (TSİ), ferritin, hemoglobin (Hb), MCV, IL-6, CRP, leptin ve hepsidin bakılarak obezitede oluşan inflamasyonun demir metabolizması üzerine etkileri araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk polikliniklerine Ekim 2013-Ağustos 2014 tarihleri arasında başvuran ve çalışma için onam veren 59 obez (Vücut kütle indeksi (VKİ) >95p) ve 40 normal kiloda (VKİ: 5p-85p) olan 5-16 yaş arası çocuklarda yapılan bir olgu kontrol çalışmasıdır. Etik Kurul onayı 01/10/2013 tarih ve 2013-111-01/10 protokol no ile Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Etik Kurul Başkanlığından alınmıştır.

İki grupta demir, TDBK, ferritin, tam kan sayımı, TSİ, IL-6, CRP, leptin ve hepsidin çalışıldı. Çalışmaya son 6 ay içinde demir ilacı kullananlar, aktif enfeksiyonu olanlar, son 2 hafta içinde antibiyotik kullananlar, genetik, endokrin, inflamasyonun eşlik ettiği hastalığı olanlar, VKİ 85-95 p olanlar ve eritrosit fonksiyon bozukluğu olanlar dahil edilmedi.

VKİ tartının (kg) boyun (m) karesine bölünmesi ile elde edildi. TSİ, (serum demiri/serum TDBK) x 100 formülü ile hesaplandı. VKİ değerleri Neyzi ve ark.'nın [7] yapmış oldukları çalışmaları baz alarak değerlendirildi. Demir eksikliği demek için serum demiri 50 ug/dl'nin altında, demir eksikliği anemisi (DEA) tanısı için Hb değerlerinin yaşa uygun düzeylerinin 2 SD altında, ferritin değerinin 12 ng/ml'nin altında ve transferrin saturasyon indeksinin % 16'nın altında olması dikkate alındı. DEA ile uyumlu olan olgular Türk Hematoloji Derneği kılavuzuna göre değerlendirilerek DEA tanısı almıştır [8]. KHA tanısı için ise Hb, demir düşük; TSI, TDBK ve ferritin normal sınırlarda olması kabul edildi [9].

İstatistik

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 19.0 paket programında yapıldı. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile, sürekli değişkenler ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleriyle gösterildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler arası ilişkiler spearman korelasyon analizi ile incelendi. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Pearson ki-kare testi kullanıldı. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0.05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma çocuk polikliniğinde obezite nedeniyle takip edilen 59 obez olgu ile kilosu normal sınırlarda olan 40 kontrol olgu olmak üzere toplam 99 olgu üzerinde yapılmıştır. Obez ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları ve cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1). Obez grubunda DEA tanısı alan olgu sayısı 8 (%13,6), KHA tanısı alan olgu sayısı 5 (%8,5) idi.

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen olguların yaş ve cinsiyet dağılımı.

	Hasta (n=59)		Kontrol (n=40)		p
Yaş (ortalama)	10,01 (5-16)		9,92 (5-16)		0,821
	Sayı	**%**	**Sayı**	**%**	**p**
Kız	30	50,8	13	32,5	
Erkek	29	49,2	27	67,5	0,054

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunda bazı hemogram ve demir parametreleri.

	Obez (n=59) Ort±SD (min-max)	Kontrol (n=40) Ort±SD (min-max)	p
Hb (g/dl)	12,50±0,93 (8,90-14,10)	12,90±0,87 (11,20-15,20)	0,058
MCV(fl)	79,20±5,21 (59,70-87,50)	80,72±4,55 (70,10-88,60)	0,118
Ferritin (ng/ml)	22,67±12,55 (4,00-69,00)	21,03±9,31 (3,50-41,10)	0,786
Demir (ug/dl)	60,33±30,46 (5,00-129,00)	73,00±27,07 (21,00-129,00)	0,022
TDBK	373.25±39,28 (278,00-481,00)	351,00±45,11 (261,00-450,00)	0,007
TSİ (%)	16,49±8,51 (1,12-35,58)	21,11±7,99 (4,67-40,95)	0,008

Hb: Hemoglobin, MCV: Mean corpuscular volume, TDBK: Total demir bağlama kapasitesi, TSİ: Transferrin saturasyon indeksi

Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarında Hepsidin, CRP, Leptin, IL-6 değerleri.

	Hasta (n=59) Ort±SD (min-max)	Kontrol (n=40) Ort±SD (min-max)	p
Hepsidin (ng/ml)	17,86±10,01 (2,15-39,33)	11,26±8,76 (1,58-32,61)	0,002
IL-6 (pg/ml)	34,33±24,41 (4,67-108,61)	27,61±20,89 (2,61-94,33)	0,123
Leptin (ng/ml)	9,34±1,36 (4,10-10,22)	5,377±1,44 (3,49-9,93)	<0,001
CRP (mg/l)	6,39±4,87 (0,90-22,30)	2,17±1,41 (0,90-6,64)	<0,001

IL-6: İnterlökin-6, CRP: C-reaktif protein

Her 2 grup bazı hemogram ve demir parametrelerine göre değerlendirildi (Tablo 2). Gruplar DEA'lı hasta sayısı açısından (p=0,020) değerlendirildiğinde, obez grup lehine anlamlı fark tespit edildi. Hasta ve kontrol gruplarında bakılan hepsidin, CRP, leptin, IL-6 değerleri Tablo 3'te verilmiştir.

Obez hasta grubu Hb düzeyine göre karşılaştırıldığında, Hb düzeyi düşük saptanan olguların Hb değeri normal saptanan olgulara göre, VKİ'nin daha yüksek (p=0,004), ferritin (p=0,015) düzeylerinin ise daha düşüktü. Obez hasta grubu anemi tipine göre değerlendirildiğinde ise (DEA VE KHA olarak) hepsidin, IL-6, CRP açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Obez hasta grubunda VKİ'nin artışı ile demir parametreleri (Hb, MCV, demir, TDBK, TSI) ve akut faz reaktanları (hepsidin, IL-6, CRP ve ferritin) arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Obez hasta grubunda hepsidin ile IL-6 (r=0,445 p=0,001), ferritin (r=0,432 p=0,004) değişkenleri arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı ilişki vardı.

TARTIŞMA

Obezite ve demir eksikliği dünyada en yaygın görülen beslenme bozukluklarındandır [10]. Obez olan ve olmayan çocuklar karşılaştırıldığında, obez olanların daha düşük serum demir seviyelerinin olduğu gösterilmiştir [1,11,12]. Bu ilişkiyi açıklayan olası mekanizmaların, dilüsyonel hipoferremi, diyet ile demir alımının az olması, obez bireylerde azalmış demir absorbsiyonu ve/veya artmış demir gereksinimi olduğu düşünülmektedir. Fakat halen obezite ile ilişkili hipoferreminin tam olarak etiyolojisi bilinmemektedir [13,14]. Çalışmamızda da, literatürle uyumlu olarak obez hasta grubunda, kontrol grubuna göre ortalama demir düzeyleri daha düşük bulundu ve anlamlı farklılık saptandı (p=0,022). Serum demir düzeyleri diğer anemi parametreleri ile birlikte değerlendiridiğinde, DEA'li hasta sayısı obez grubunda daha fazla saptan-

dı ve her 2 grup arasında anlamlı fark tespit edildi (p=0,020). Buna göre obezite yakınması ile getirilen hastalar, aynı zamanda demir eksikliği açısından da taranmalıdır.

Obezlerde demir eksikliği gelişmesinde başka bir neden olarak da bir endokrin organ olarak kabul edilen adipoz dokudan salgılanan adipokin ve sitokinlerin neden olduğu düşük dereceli kronik inflamasyon sorumlu tutulmaktadır [15]. İnflamasyonla birlikte hepatositlerden ve yağ dokudan salgılanan, demir metabolizmasının düzenlenmesinde, antimikrobiyal etkinliği olan ve idrarla atılan hepsidin temel hormon olarak kabul edilmektedir [2,16-20]. Antimikrobiyal etkisini mikroorganizma membranında hasar yaparak ve inflamasyonda serum demirini düşürüp mikroorganizmalara uygunsuz bir çevre oluşturarak göstermektedir. Hepsidin bu düzenlemeyi demirin kullanılımı ve depolanmasını koordine ederek, demirin plazmaya çıkışını engelleyerek yapmaktadır [21]. Obez bireylerde hepsidin düzeyi daha yüksek ve subklinik inflamasyon ile ilişkili bulunmuştur [17,21,23]. Çalışmamızda, obez grubun hepsidin değerleri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu fakat hepsidin ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Hepsidinin obezite ile ilişkisinin olduğu gösterildi, fakat obezitenin derecesiyle korele olmadığı görüldü.

Dallalio ve ark.'nın [24] erişkinlerde yaptığı bir çalışmada, serum hepsidin ve ferritin düzeyleri bakılmıştır. Bu çalışmada, serum ferritin ve hepsidin düzeyi arasında çok güçlü bir ilişki olduğu saptanmıştır. Buna rağmen, demir düzeyini ve aneminin derinliğini yansıtan Hb ve serum demiri gibi diğer laboratuvar parametreleri ile serum hepsidin arasında belirgin bir ilişki saptanamamıştır. Periton diyalizi yapılan hastalarda, hepsidin ile inflamasyon göstergeleri ve demir parametreleri arasındaki ilişkiyi araştıran başka bir çalışmada ise, hepsidin düzeyi aneminin derinleşmesi ile artmakta, inflamasyon göstergeleri ile de pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiş [25]. Çalışmamızda, hepsidin ve demir metabolizması ile ilgili parametreler değerlendirildiğinde obezlerde hepsidin ile ferritin arasında pozitif korelasyon vardı. Fakat diğer demir parametreleri ve hepsidin arasında ilişki saptanmadı. Kronik inflamasyonun olduğu farklı durumlarda hepsidin ve demir metabolizması arasındaki ilişki de değişmektedir. Hepsidinin inflamatuvar durumlardaki etkilerine yönelik tedavi girişimleri inflamasyona bağlı aneminin tedavisinde rol oynayabilir. Bunun için ferritin ile birlikte hepsidin bakılması tanı ve tedavinin planlaması açısından daha yararlı olabilir.

Anormal sitokin üretimi, artmış akut faz reaktanları ve proinflamatuvar sinyal yolaklarının aktive olmasıyla karakterize olan obezitede, artan IL-6 serum hepsidin düzeylerini artırarak obez hastalarda kronik hastalık anemisine neden olur. Yapılan çalışmalarda, IL-6/hepsidin aksının hipoferremik yanıtta kritik bir öneme sahip olduğu ve hepsidinin inflamasyonla ortaya çıkan hipoferremide rol alan temel aracı olduğunu göstermektedir [26]. Bereket ve ark.'nın [27] yapmış oldukları çalışmada, obez grubunda IL-6 düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda, ortalama IL-6 düzeyi için obez ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık yoktu. Ayrıca VKİ ile IL-6 düzeyi arasında da anlamlı ilişki saptanmadı. Bu durumun hasta grubumuzun az sayida olmasindan dolayi olabileceğinin düşündük. Hasta grubunda hepsidin ve IL-6 değişkenleri arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı korelasyon görülmüştür. Çalışmamızla da obezitede görülen inflamasyon anemisinin IL-6/hepsidin aksında yerinin olduğununu söyleyebiliriz.

IL-6 hepatik protein sentezinin ve dolayısıyla da CRP'ninde major indükleyicisidir. Çalışmamızda da, hasta grubunun CRP değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu sonucun çalışmamızda, obezitede görülen kronik hastalık anemisini destekleyen bulgulardan olduğunu söyleyebiliriz.

Plazma ferritin düzeyi vücut demir depolarının bir göstergesidir. Ferritinin hem demir metabolizması bozukluklarında hem de inflamasyon sürecini içeren pek çok durumda, akut faz reaktanı olarak klinik değeri vardır. Obez hastalarda düşük dereceli inflamasyonla oluşan KHA'da ferritin seviyelerinin yüksek, demir seviyesinin düşük olduğu görülmüştür [18]. DEA ve KHA ayrımında da kullanılan ferritin değerleri için obez ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bu durumun obez grupta hem DEA

hem KHA'li hastaların birarada olmasından kaynaklanabileceğini düşündük. Hasta grubu Hb düzeyine göre değerlendirildiğinde, Hb düzeyi düşük saptanan olguların VKİ'nin artmış (p=0,004), ferritin (p=0,015) düzeylerinin ise azalmış olduğu görüldü. Her iki grup arasında anlamlı fark vardı. Nedeninin DEA ve prelatent DEA olan hasta sayısının fazla olmasından dolayı olduğunu düşündük.

Leptin, sitokinlere benzeyen protein yapısında bir hormondur. Adipoz dokudan salınır ve obezitede kan düzeylerinin arttığı bilinmektedir [28,29]. Leptin, hepatik hepsidin ekspresyonunu, IL-6'nın hepsidin ekspresyonuna benzer şekilde aynı sinyal yolağından indükler [29]. Buna göre yapılan bir çalışmada, obez çocuklarda leptin düzeyleri ile hepsidin düzeyleri arasında pozitif yönde bir korelasyon saptanmıştır. Bununla beraber, obez çocuklarda VKİ düşmesi aynı zamanda hepsidin ve leptin seviyelerinde de düşüşle ilişkilendirilmiştir [17]. Otuz üç normal kilolu, 85 obez çocukta yapılan kesitsel bir çalışmada, obez çocuklarda artmış leptin, IL-6, CRP, hepsidin ve serum transferrin reseptör seviyeleri seviyeleri olduğunu görülmüştür [20]. Çalışmamızda, obez grubun ortalama leptin değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Fakat obez grupta leptinin demir parametreleri ve diğer inflamatuvar parametrelerle korelasyonu saptanmadı. Bunun hasta popülasyonunun yanlış seçiminden veya KHA'li hasta sayısının azlığından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Sonuç olarak, çalışmamızda demir eksikliği ile obezitenin birbiriyle ilişkili olduğu saptandı. Çocukluk çağındaki demir eksikliği bozulmuş kognitif işlevler, gelişme geriliği, davranış ve öğrenme bozukluklarına neden olmaktadır [30]. Ayrıca egzersiz performansını da bozacağından dolayı obezite ile beraber görülmesi fiziksel ve psikolojik sağlığı da bozacaktır. Bu nedenle obez hastalar tetkik ve tedavi edilirken demir eksikliğinin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Hepsidinin keşfi normal demir metabolizmasının fizyolojisine ve demir metabolizma anormallikleri ile ilişkili hastalıkların patofizyolojisine yeni bir bakış açısı getirse de henüz yaygın olarak kullanılmamaktadır. Tanısal amaçlı kullanımının yanı sıra hepsidinin gelecekte demir metabolizması ile ilişkili çeşitli hastalıkların tedavisinde yer alacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Nead KG, Halterman JS, Kaczorowski JM, Auinger P, Weitzman M. Overweight children and adolescents: a risk group for iron deficiency. *Pediatrics* 2004;114(1):104-8. https://doi.org/10.1542/peds.114.1.104
2. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepsidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001;276(11):7806-10. https://doi.org/10.1074/jbc.M008922200
3. Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. *Clin Chem* 2003;49(10):1573-8. https://doi.org/10.1373/49.10.1573
4. Ganz T. Hepcidin and its role in regulating systemic iron metabolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006;29-35, 507. https://doi.org/10.1182/asheducation-2006.1.29
5. de Heredia FP, Gómez-Martínez S, Marcos A. Obesity, inflammation and the immune system. *Proc Nutr Soc* 2012;71(2):332-8. https://doi.org/10.1017/S0029665112000092
6. Jurado RL. Iron, infections, and anemia of inflammation. *Clin Infect Dis* 1997;25(4):888-95. https://doi.org/10.1086/515549
7. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökça G, Darendeliler F, Baş F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008;51:1-14.
8. Türk Hematoloji Derneği. Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisi Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Bölüm 2, 2011.
9. Brugnara C, Oski FJ, Nathan DG. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood, ed 7, Philadelphia, 2009, WB Saunders, p. 456.
10. Harris R. Nutrition in the 21st century: what is going wrong. *Arch Dis Child* 2004;89(2):154-158. https://doi.org/10.1136/adc.2002.019703
11. Wenzel BJ, Stults HB, Mayer J. Hypoferraemia in obese adolescents. *Lancet* 1962;2(7251):327-8. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(62)90110-1
12. Yanoff LB, Menzie CM, Denkinger B, Sebring NG, McHugh T, Remaley AT, Yanovski JA. Inflammation and iron deficiency in the hypoferremia of obesity. *Int J Obes (Lond)* 2007;31(9):1412-1419. https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803625
13. Pinhas-Hamiel O, Newfield RS, Koren I, Agmon A, Lilos P, Phillip M. Greater prevalence of iron deficiency in overweight and obese children and adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27(3):416-8. https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802224
14. Menzie CM, Yanoff LB, Denkinger BI, McHugh T, Sebring NG, Calis KA, Yanovski JA. Obesity-related hypoferremia is not explained by differences in reported intake of heme and nonheme iron or intake of dietary factors that can affect iron absorption. *J Am Diet Assoc* 2008;108(1):145-8. https://doi.org/10.1016/j.jada.2007.10.034
15. Nathan C. Epidemic Inflammation: Pondering Obesity. *Mol Med* 2008;14(7-8):485-492.
16. Bekri S, Gual P, Anty R, Luciani N, Dahman M, Ramesh B, et al. Increased adipose tissue expression of hepcidin in seve-

re obesity is independent from diabetes and NASH. *Gastroenterology* 2006;131(3):788-96. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.07.007
17. del Giudice EM, Santoro N, Amato A, Brienza C, Calabro P, Wiegerinck ET, et al. Hepcidin in obese children as a potential mediator of the association between obesity and iron deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(12):5102-7. https://doi.org/10.1210/jc.2009-1361
18. Coimbra S, Catarino C, Santos-Silva A. Etiology and Pathophysiology. The role of adipocytes in the modulation of iron metabolism in obesity. *Obesity Reviews* 2013;14:771-779.
19. Vuppalanchi R, Troutt JS, Konrad RJ, Ghabril M, Saxena R, Bell LN, et all. Serum hepcidin levels are associated with obesity but not liver disease. *Obesity (Silver Spring)* 2014;22(3):836-41. https://doi.org/10.1002/oby.20403
20. Aeberli I, Hurrell RF, Zimmermann MB. Overweight children have higher circulating hepcidin concentrations and lower iron status but have dietary iron intakes and bioavailability comparable with normal weight children. *Int J Obes (Lond)* 2009;33(10):1111-7. https://doi.org/10.1038/ijo.2009.146
21. Ganz T. Hepcidin-a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18(2):171-82. https://doi.org/10.1016/j.beha.2004.08.020
22. Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Ganz T. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood* 2003;101(7):2461-3. https://doi.org/10.1182/blood-2002-10-3235
23. Kemna E, Pickkers P, Nemeth E, Van Der Hoeven H, Swinkels D. Time-course analysis of hepcidin, serum iron, and plasma cytokine levels in humans injected with LPS. *Blood* 2005;106(5):1864-6. https://doi.org/10.1182/blood-2005-03-1159
24. Dallalio G, Fleury T, Means RT. Serum hepcidin in clinical specimens. *Br J Haematol* 2003;122(6):996-1000. https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04516.x
25. Aydın Z, Gürsu M, Uzun S, Karadağ S, Tatlı E, Şumnu A ve ark. Periton Diyalizi Hastalarında Hepsidin ile Anemi ve İnflamasyon Belirteçleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi: Kontrol Gruplu Çalışma. *Turk Neph Dial Transpl* 2012;21(1):66-71. https://doi.org/10.5262/tndt.2012.1001.11
26. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, et all. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004;113(9):1271-6. https://doi.org/10.1172/JCI200420945
27. Bereket A, Helvacıoğlu D. Çocukluk Çağındaki Obezitenin Demir Eksikliği Anemisine Neden Olmasının Araştırılması. Uzmanlık Tezi. 2012.
28. Al Maskari MY, Alnaqdy AA. Correlation between Serum Leptin Levels, Body Mass Index and Obesity in Omanis. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2006;6(2):27-31.
29. Chung B, Matak P, McKie AT, Sharp P. Leptin increases the expression of the iron regulatory hormone hepcidin in HuH7 human hepatoma cells. *J Nutr* 2007;137(11):2366-70.
30. Halterman JS, Kaczorowski JM, Aligne CA, Auinger P, Szilagyi PG, Auinger P, et all. Iron deficiency and cognitive achievement among school-aged children and adolescents in the United States. *Pediatrics* 2001;107(6):1381-6. https://doi.org/10.1542/peds.107.6.1381

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2016; 6(3):185-190
doi:10.5222/buchd.2016.185

Klinik Araştırma

Tek taraflı renal agenezi ve hipoplazili çocukların klinik özellikleri ve izlem sonuçları

Clinical characteristics and follow-up results of the children with unilateral renal agenesis and hypoplasia

Havva EVRENGÜL[1], Pelin ERTAN[2], Erkin SERDAROĞLU[3], Selçuk YÜKSEL[1]

[1]Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Denizli
[2]Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Manisa
[3]İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Pediatrik Nefroloji Bölümü,İzmir

ÖZ

Amaç: Az nefron sayısına sahip çocuklarda, yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde hipertansiyon, proteinüri ve kronik böbrek yetmezliği gelişme riski yüksektir. Bu renal hasar, glomerüler hiperfiltrasyondam kaynaklanmaktadır. Bu çalışmanın amacı, tek taraflı agenezik ve hipoplazik böbreği olan çocukların klinik özelliklerinin ve izlem sonuçlarının değerlendirilmesidir.
Yöntem: Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesinde takip edilen, tek taraflı renal agenezisi ve hipoplazisi olan hastaların klinik, radyolojik ve nükleer tıp inceleme bulguları değerlendirildi.
Bulgular: Bu çalışma ortalama yaşı 8,9±4 yıl olan 30 (%60) erkek ve 20 (%40) kız hastadan oluşmaktaydı. Yirmi beş hasta renal agenezi, 25 hasta renal hipoplazi tanısı aldı. Laboratuvar incelemesinde ortalama serum kreatinin düzeyi 0,45±0,22 mg/dl ve tahmin edilen glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) 144±30,3 ml/dk. idi. Yirmi dokuz (%58) hastada hiperfiltrasyon saptandı. Proteinüri ve hipertansiyonu olan 1 (%4) hasta vardı. On beş (%30) hastada ürolojik anamoli mevcuttu.
Sonuç: Bu çalışmada, tek taraflı renal agenezisi ve hipoplazisi olan hastaların serum kreatinin düzeyi normal bulundu. Ancak bu hastaların 29 (%58) hiperfiltrasyon vardı. Hiperfiltasyonu olan çocukların çoğunda yaşamlarının ilerleyen döneminde renal hasar geliştiği için bu çocukların doğumdan itibararen klinik takiplerinin yapılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Konjenital böbrek hastalıkları, renal agenezi, renal hipoplazi

ABSTRACT

Objective: Children with an inadequate number of nephrons have an increased risk of developing hypertension, proteinuria and chronic kidney disease in later life. This renal injury is caused by glomerular hyperfiltration. The aim of this study is to evaluate clinical characteristics and follow-up results of the children with unilateral renal agenesis and hypoplasia.
Methods: We evaluated the clinical, radiological, and nuclear medicine findings of the children with unilateral agenetic or hypoplastic kidneys who were followed at Celal Bayar University School of Medicine and Dr. Behcet Uz Children's Hospital between 2005 and 2012.
Results: The study consisted of 30 (60%) males and 20 (40%) females with a mean age of 8.9±4 years. A total of 25 patients were with renal agenesis and 25 with renal hypoplasia were diagnosed. On laboratory evaluation, mean serum creatinine level was 0.45±0.22 mg/dl and the mean estimated glomerular filtration rate (eGFR) was 144±30.3 ml/min. 29 patient (58%) had hyperfiltration according to an eGFR. Proteinuria and hypertension were noted in 1 (4%) patient. Urological anomalies were found in 15 patients (30%).
Conclusion: Our study has determined that children with unilateral renal agenesis and hypoplasia had normal serum creatinine values. Howewer 29 patients (58%) had hyperfiltration according to eGFR. Because many children with hiperfiltration develop renal injury in later life, we emphasize the need for clinical follow- up in these patients starting at birth.

Key words: Congenital renal diseases, renal agenesis, renal hyopoplasia

Alındığı tarih: 20.10.2016
Kabul tarihi: 14.11.2016

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Havva Evrengül, Yenişehir Mah. 2/1 Sok. Onelya Evleri A5 Blok Merkezefendi, Denizli
e-mail: havvaevrengul@hotmail.com

GİRİŞ

Renal agenezi, renal parankim dokusunun doğumsal yokluğu olup, metanefrik blasterm ile üreteral tomurcuk arasındaki indüksiyon yokluğundan kaynaklanır. Etiyolojide renal gelişimden sorumlu gen mutasyonları, teratojen maruziyeti ve çevresel faktörler (retinoik asit veya kokain maruziyeti) sorumlu tutulmaktadır. Tek taraflı renal agenezi tanısı renal fossa ve ektopik lokalizasyonda ikinci böbreğin görülememesi ile konulur [1].

Renal hipoplazi, böbreğin yapısal olarak normal olmasına rağmen, böbrek boyutunun, yaşa göre 2 standart deviasyon (SD) altında olması olarak tanımlanır. Etiyolojide damarsal anomaliler ve genetik faktörler sorumlu tutulmaktadır. Şekil bozukluğunun olmaması ve dimerkaptosüksinik asit (DMSA) ile renal skar olmadığının gösterilmesi ile atrofik böbrekten ayırt edilir [2].

Tek taraflı agenezik ve hipoplazik böbrekli hastalar uzun dönemde, azalmış nefron sayısını kompanse etmek için gelişen glomerüler hiperfiltrasyona ve artmış glomerül boyutuna sekonder gelişen fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) nedeni ile kronik böbrek yetmezliği gelişme riskini artırır. Bu olguların yaklaşık %25'i son dönem böbrek yetmezliğine ilerler [3-6].

Bu çalışmada, tek taraflı agenezik ve hipoplazik böbreği olan hastaların klinik özelliklerinin ve izlem sonuçlarının değerlendirilmesi planlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Celal Bayar Üniversitesi Çocuk Nefroloji Polikliniği ve Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Çocuk Nefroloji Polikliniğinde 2005-2012 yılları arasında renal hipoplazi veya agenezi tanısı ile takipli olan, 50 hastanın dosya kayıtları incelendi.

Ultrasonografi ile yapılan ölçümlerde normalden küçük boyutlarda (<2 SDS) olan, DMSA ile değerlendirmede skar veya hipoaktif alan göstermeyen, homojen yapıya sahip böbrekler hipoplazik olarak tanımlandı. Yaşa ve boya göre olması gereken normal böbrek boyutlarının 2SD üstünde ki değerlere sahip böbrekler kompansatris hipertrofik olarak nitelendirildi [7]. Ultrosonografik olarak görülmeyen, DMSA ile nükleer değerlendirmede, tek taraflı radyofarmasitik uptake görülen böbrekler unilateral renal agenezi olarak değerlendirildi.

Hastaların takibe alınma yaşları, cinsleri, başvuru semptomları, hangi böbreğin tutulduğu, klinik izlem, araya giren enfeksiyonlar, eşlik eden üriner veya sistemik malformasyonların varlığı ve izlem süresince böbrek fonksiyonlarının seyri dosya kayıtlarından retrospektif olarak değerlendirildi.

Ebeveynler arasında akrabalık, ailede kronik hastalık ve böbrek hastalığı varlığı, böbrek hastalığı varsa niteliği ve izlemi detaylı olarak not edildi.

Uygun şartlarda ve uygun manşonla ölçülen en az 3 kan basıncı ölçümünün alınan ortalamasında sistolik kan basıncı (SKB) ve/veya diastolik kan basıncı (DKB) değerlerinin yaş, cins ve boya göre hazırlanan Task Force'un dördüncü raporunda belirtilen 95. persentil üzerindeki değerleri hipertansiyon olarak kabul edildi [8].

Uygun şekilde toplanmış 24 saatlik idrarda 150 mg/gün veya 4mg/m^2/günün üzerinde proteinin atılımı proteinüri olarak değerlendirildi. İdrar toplanamayanlarda, spot idrar protein/kreatinin oranı değerlendirilerek 2 yaş altında 0,5 mg/mg, 2 yaşından büyük olanlarda 0,2 mg/mg'ın üstünde olanlar proteinüri olarak tanımlandı [9].

Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) Schwartz formü1ü ile hesaplandı ve yaşa göre normal GFH değerleri baz alınarak sınıflandırıldı. Yaşına göre normal sınırların üstünde GFH değerine sahip olanlarda GFH hiperfiltrasyon olarak tanımlandı [10]. Diğer böbreği ultrosonografik olarak normal olmayan ve idrar yolu enfeksiyonu öyküsü olan hastalara voidingsistoüretrografi (VCUG) yapıldı. Tüm olgulara eşlik eden anomaliler açısından göz, işitme değerlendirmesi, nörolojik, ürogenital ve kardiyolojik inceleme ve ekokardiyografi ve abdominal ultrasonografi yapıldı.

Çalışma için Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 2011-014 proje numarasıyla onay alındı.

BULGULAR

2005-2012 yılları arası, yaş ortalaması 8,9±4 yıl olan, 30'u (% 60) erkek (E), 20'si (%40) kız (K) toplam 25 tek taraflı renal agenezi, 25 tek tarafı renal hipoplazi tanısı ile izlenen toplam 50 hasta hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama tanı alma yaşı 4,5±4,3 yıl (range 1-15 yıl), ortalama takip edilme süresi 4,1±3,1 yıl (range 0,5-15 yıl) idi. Renal anamolili böbrek 19 (%38) hastada sağ, 31 (%62) hasta solda idi. Laboratuvar değerlendirilmesinde tüm hastaların kreatinin seviyesi normal (0,45±0,22 mg/dl) düzeyde idi. Hesaplanan ortalama GFR (eGFR) 144±30,3 mL idi. Yirmi beş hastada (%58) hastada referans değerlere göre hiperfiltrasyon mevcut idi. Otuz (%60) hastada karşı böbrekte kompansatris hipertrofi saptandı. Tek taraflı renal agenezisi olan bir hastada nefrotik düzeyde olmayan proteinüri (6 mg/m^2/saat) ve hipertansiyon vardı.

Renal agenezi grubu, yaş ortalaması 9,15±3 yıl olan 8 (%32) kız ve 17 (%68) erkek hastadan oluşmaktaydı. On altı (%64) hastada sol böbreğin olmadığı tespit edildi. On bir (%44) hastada kompansatris hipertrofi vardı. On bir (%44) hastada ek anamoli saptandı. Renal agenezi grubu hastalarının klinik özellikleri ve izlem sonuçları Tablo 1'de verildi. Ailelerinde böbrek hastalığı bulunan olgular ayrıntılı olarak değerlendirildiğinde, bir olgunun babasında renal agenezi, bir olgunun kardeşinde, bir olgunun da halasında nedeni belli olmayan kronik böbrek yetmezliği vardı.

Tablo 1. Tek taraflı renal agenezi olguların klinik özellikleri ve izlem sonuçları.

	Renal Agenezi n (%)
Cinsiyet (K/E)	8 (32)/17 (68)
Etkilenen böbrek (Sağ/Sol)	9 (36)/16 (64)
Kompansatris hipertrofi	11 (44)
Ek anamoli	11 (44)
Anne-baba akrabalığı	2 (8)
Ailede böbrek hastalığı varlığı	3 (12)
İdrar yolu enfeksiyonu	4 (16)
İşeme disfonksiyonu	10 (40)
Hipertansiyon	1 (4)
Proteinüri	1 (4)
Hiperfiltrasyon	16 (64)

Renal hipoplazi grubu, yaş ortalaması 8,8±4,4 yıl yıl olan 12 (%48) kız ve 13 (%52) erkek hastadan oluşmaktaydı. On beş (%60) hastada sol böbrek hipoplazik olarak değerlendirildi. On (%40) hastada kompansatris hipertrofi eşlik etmekteydi. 11 (%44) hastada ek anamoli saptandı. Renal hipoplazi grubu hastalarının klinik özellikleri ve izlem sonuçları Tablo 2'de verildi.

Tablo 2. Tek taraflı renal hipoplazi olguların klinik özellikleri ve izlem sonuçları.

	Renal Hipoplazi n (%)
Cinsiyet (K/E)	12 (48)/13 (52)
Etkilenen böbrek (Sağ/Sol)	10 (40)/15 (60)
Kompansatris hipertrofi	10 (40)
Ek anamoli	11 (44)
Anne-baba akrabalığı	3 (12)
Ailede böbrek hastalığı varlığı	0 (0)
İdrar yolu enfeksiyonu	10 (40)
İşeme disfonksiyonu	12 (48)
Hipertansiyon	0 (0)
Proteinüri	0 (0)
Hiperfiltrasyon	13 (52)

Olguların agenezi ve hipoplazi tanılarına göre değerlendirip, klinik izlem ve sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 3'te verildi. Ortalama yaş cinsiyet, etkilenen böbrek, aile içi akrabalık, ailede hastalık, ve aile öyküsü, idrar yolu enfeksiyonu, işeme disfonksiyonu, hipertansiyon, proteinuri, GFR açısından fark saptanmaz iken, hipoplazi grubunda idrar yolu enfeksiyonu geçiren hasta sayısı artmış bulundu (p=0,05).

Tablo 3. Renal agenezi ve hipoplazili olguların karşılaştırılması.

	Renal Agenezi n (%)	Renal Hipoplazi n (%)	p
Cinsiyet (K/E)	8 (32)/17 (68)	12 (48)/13 (52)	0,2
Etkilenen böbrek (Sağ/Sol)	9 (36)/16 (64)	10 (40)/15 (60)	0,7
Kompansatris hipertrofi	11 (44)	10 (40)	0,1
Ek anamoli	11 (44)	11 (44)	0,6
Anne-baba akrabalığı	2 (8)	3 (12)	0,6
Ailede böbrek hastalığı varlığı	3 (12)	0 (0)	0,2
İdrar yolu enfeksiyonu	4 (16)	10 (40)	0,05
İşeme disfonksiyonu	10 (40)	12 (48)	0,4
Hipertansiyon	1 (4)	0 (0)	0,3
Proteinüri	1 (4)	0 (0)	0,1
Hiperfiltrasyon	16 (64)	13 (52)	0,4

Eşlik eden sistemik ve ürogenital patalojiler açısından gruplar karşılaştırıldığında ise 15 (%30) hastada ürogenital sistemde patoloji, 7 (%28) hastada diğer sistemlere ait patoloji mevcuttu. Eşlik eden sistemik ve ürogenital patalojiler Tablo 4'te özetlendi.

Tablo 4. Eşlik eden sistemik ve ürogenital anomaliler.

	Renal Agenezi n (%)	Renal Hipoplazi n (%)
Ek anomali olan	11 (44)	11 (44)
*Ürogenital anomali	6 (24)	9 (45)
VUR	4 (16)	2 (8)
Mesane divertikülü	1 (4)	1 (4)
Hipospadias	1 (4)	0 (0)
Ektopik Böbrek	0 (0)	6 (24)
*Sistemik anomali	5 (20)	2 (8)
Kardiyak patoloji	2 (8)	0 (0)
İmmun Yetmezlik	1 (4)	0 (0)
Metabolik Hastalık	1 (4)	0 (0)
Panhipoparatroidi	1 (4)	0 (0)
Ailevi Akdeniz Ateşi	0 (0)	1 (4)
Tromboz	0 (0)	1 (4)

TARTIŞMA

Azalmış renal doku ile doğan çocuklar böbrek fonksiyonlarını idame ettirebilmek için fonksiyonel ve yapısal adaptasyon geliştirirler. Erken dönemde hiperfiltrasyon ve kompansatris hipertrofi ile böbrek fonksiyonlarının idamesi sağlanırken, uzun dönemde hiperfiltrasyona sekonder renal hasar bulguları gelişmeye başlar [4,5]. Bu çalışmada renal kitlesi azalmış olan tek böbreği olmayan renal agenezili hastalar ve yapısal olarak küçük olan tek taraflı hipoplazili hastaların böbrek fonksiyonları normal olmasına rağmen, her iki grupta eGFR ye göre 29 (%58) hastada hiperfiltrasyon ve 21 (%42) hastada kompansatris hipertrofi saptandı.

İlk kez Brenner ve ark. tarafından fonksiyonel renal doku kitlesinin azalmasının uzun zamanda glomerüler değişikliklere neden olduğunu gösterilmiştir [11,12]. Literatürde tek böbreği olan kişilerde %22,9-48 oranında kompansatris hipertrofi geliştiği bildirilmiştir [4,13]. Bu çalışmada, saptanan oran literatür ile uyumu olup, her iki grup arasında kompansatris hipertrofi açısından fark saptanmadı (p=0,1).

Karşı böbrekte kompansatris hipertrofi intrauterin dönemde başlar ve çocukluk çağı boyunca devam eder [14-16]. Yapılan çalışmalarda, tek böbrekli insan fetüslerinde yaklaşık olarak %11'lik bir volüm artışı olduğu gösterilmiştir. Bu volüm artışının hem hiperplazi hemde hipertrofiye neden olması olasıdır. Fonksiyonel böbrek yaşamın erken döneminde hızlı büyüyerek kompansatris hipertrofi tamamlanır sonrasında vücut büyümesine paralel olarak büyümeye devam eder. Kompansatris hipertrofi başlangıçta glomerüler hipertansiyon ve büyüme ile ilişkilidir. Bunu sistemik hipertansiyon, proteinüri ve glomerüloskleroz izler [4].

Deneysel ve insanlar üzerinde yapılmış çalışmalar göstermektedir ki azalmış nefron sayısı kalan nefronlarda hiperfiltrasyona neden olarak böbrek fonksiyonlarındaki bozulma sonucu hipertansiyon ve proteinüriye neden olur [17]. Bu çalışmada, her iki grupta eGFR'na göre %58 oranında hiperfiltrasyon saptandı. Displastik ve hipoplastik hasta grubunda yapılan bir çalışmada, bu oran %29,1 olarak bildirilmiştir [13]. Bu oranın daha düşük olmasının nedeni bildirilen çalışmadaki hastaların %37,5'inin son dönem böbrek yetmezliği olmasından kaynaklanabilir.

Her iki grup kendi arasında değerlendirildiğinde ise, tek taraflı renal agenezik olan 16 (%64) hasta ve tek taraflı hipoplazik böbreği olan 13 (%52) hastada hiperfiltrasyon mevcuttu. Agenezi grubundaki hastalarda daha yüksek oranda hiperfiltrasyon izlenirken, her iki grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,4). Renal agenezik gruba göre daha fazla fonksiyonel doku kitlesi olan fakat normalden az renal doku kitlesi olan hipoplazi grubunundaki hastalarda dahi %52 oranında hiperfiltrasyon tespit edilmesi bu hastalarda böbrek hasarlanma bulgularının erken dönemde başlamış olduğunu düşündürmektedir. Bu yüzden bu hastaların yakın izlemi son dönem böbrek yetmezliğine gidişi geciktirmek için önemli olabilir.

Renal fonksiyonlar yaşamım erken dönemimde düzenlenmesine rağmen, GFR ve renal fonksiyonlarda azalma tek böbrekli çocuklarda 2. dekatta olmaktadır. Tek böbreği olan hastalarda renal fonksiyon bozukluğun %10-21 oranında görüldüğü bildirmektedir [4,13]. Dursun ve ark. [18] karşı böbrekte skar olmadan konjenital tek böbreği olan kişilerde ılımlı renal fonksiyon

bozukluğu olduğunu gösterdiler [19]. Bununla birlikte, tek böbrekli hastalarda karşı böbreğin sağlam olduğu durumda kan basıncı ve renal fonksiyonlarının kontrol grubu ile benzer olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur [20,21]. Bu çalışmada her iki grupta renal fonksiyon bozukluğu saptanmadı.

Tek böbrekli kişilerde hastalarda %5,8-16 oranında hipertansiyon görülebilmektedir [4,19]. Bu çalışmada, renal agenezi grubunda bir hastada hipertansiyon saptandı. Bu sonuç hasta sayısının yetersiz olması ve hasta yaş ortalamasının küçük olmasından kaynaklanabilir.

Konjenital böbrek anomalisi olan çocuklarda %10-50 oranında ürogenital sistem ve diğer sistemlere ait anormalikler eşlik edebilir [6,19,22]. Tek taraflı renal agenezi ve hipoplazi hastalarından oluşan bu çalışmada, 15 (%30) hastada ürogenital sistem anomalisi saptanırken, 7 (%28) hastada diğer sistemlere ait anomali mevcuttu. Renal agenezi grubunda VUR (%16), hipoplazi grubunda ise renal ektopi (%24) en sık karşılaşılan anomaliydi. Eşlik eden anomaliler Tablo 3'te verildi.

Tek taraflı konjenital böbrek hastalıklarında sol böbreğin daha sık olarak etkilendiği bildiren çalışmalar vardır [23]. Bu çalışmada da, agenezi grubunda 16 (%64), hipoplazi grubunda ise 15 (%60) hastada sol böbrek ile ilgili patolojinin daha sık olduğu saptandı.

Böbrek anomalisi olan çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu (İYE) sıklığının topluma göre artış gösterdiği bilinmektedir [6]. Çalışma grubumuzda agenezi grubunda 4 (%16) hastada hipoplazi grubunda 10 (%40) hastada İYE geçirme öyküsü mevcuttu. Renal hipoplazi grubunda İYE geçirme oranı daha yüksekti (p=0.05). Bu farklılığın, renal hipoplazi grubunda, kız cinsiyetin ve işeme disfonksiyonu olan hasta sayısının daha fazla olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Tek taraflı renal agenezili kişilerin çocuklarında bu patolojinin görülme riski %7 olarak bildirilmiştir. Bu nedenle, bu kişilerin 1. derece akrabalarına ultrosonografi taraması önerilir [24]. Çalışmamızda, renal agenezi ve hipoplazi olgularında ailede böbrek hastalığı bulunma oranları sırasıyla, %12 ve %0 idi. Ailelerinde böbrek hastalığı bulunan üç renal agenezili bir olgunun babasında da renal agenezi mevcuttu. Diğer iki olgunun biri kardeş, diğeri hala olup, ikisinde de etiyolojisi bilinmeyen nedenle kronik böbrek yetmezliği mevcuttu. Bu bulgu hastalığın genetik geçişi ile ilgili hipotezleri desteklememesine rağmen, bu varsayım için karşılaştırılan olgu sayılarının daha fazla olması gerektiği açıktır.

Çalışmanın kısıtlılığı retrospektif düzenlenmiş olması ve sınırlı sayıda hasta ile yapılmış olmasıdır. Uzun izlem süreli ve daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalar ile bu hastaların uzun dönem sonuçları hakkında ayrıntılı bilgi sahibi olunabilir.

Sonuç olarak, renal kitlenin azalmasına yanıt olarak gelişen kompansatris hipertrofi ve hiperfiltrasyon uzun dönemde böbrek fonksiyonlarında bozulmaya neden olmaktadır. İlk iki dekatta böbrek fonksiyon testleri normal olabilmesine rağmen, böbrek hasarını erken evrede saptayabilecek yeni belirteçler ile erken dönemden itibaren hastaların yakın takibi son dönem böbrek yetmezliği gelişimini önlemek açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Hegde S, Coulthard MG. Renal agenesis and unilateral nephrectomy: what are the risks of living with a single kidney? *Pediatr Nephrol* 2009;24:439-446. https://doi.org/10.1007/s00467-008-0924-9
2. Sanna-Cherchi S, Caridi G, Weng PL et al. Genetic approaches to human renal agenesis/hypoplasia and dysplasia. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1675-1684. https://doi.org/10.1007/s00467-007-0479-1
3. Fong D, Denton KM, Moritz KM, Evans R, Singh RR. Compensatory responses to nephron deficiency: adaptive or maladaptive? *Nephrology (Carlton)* 2014;19:119-128. https://doi.org/10.1111/nep.12198
4. Westland R, Schreuder MF, Bökenkamp A, Spreeuwenberg MD, van Wijk JA. Renal injury in children with a solitary functioning kidney--the KIMONO study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1533-1541. https://doi.org/10.1093/ndt/gfq844
5. Westland R, Kurvers RA, van Wijk JA, Schreuder MF. Risk factors for renal injury in children with a solitary functioning kidney. *Pediatrics* 2013;131:e478-485. https://doi.org/10.1542/peds.2012-2088
6. Westland R, Schreuder MF, Ket JC, van Wijk JA. Unilateral renal agenesis: a systematic review on associated anomalies and renal injury. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:1844-1855. https://doi.org/10.1093/ndt/gft012
7. Dinkel E, Ertel M, Dittrich M, Peters H, Berres M, Schulte-Wissermann H. Kidney size in childhood. Sonographical growth charts for kidney length and volume. *Pediatr Radiol* 1985;15:38-43. https://doi.org/10.1007/BF02387851

8. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114(2 Suppl 4th Report): 555–557.
9. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelfinger J. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics* 2000;105:1242–1249
https://doi.org/10.1542/peds.105.6.1242
10. Schwartz GJ, Mu-oz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:629-637.
https://doi.org/10.1681/ASN.2008030287
11. Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? *Am J Hypertens* 1988;1:335–47.
https://doi.org/10.1093/ajh/1.4.335
12. Anderson S, Brenner BM. The role of intraglomerular pressure in the initiation and progression of renal disease. *J Hypertens Suppl* 1986;4:236-238.
13. Dincel N, Bicer H, Gun ZH, Mir S. Natural Course of Children With Dysplastic and Hypoplastic Kidney World. *J Nephrol Urol* 2013;2:55-59
14. Sinuani I, Beberashvili I, Averbukh Z, et al. Sinuani I, Beberashvili I, Averbukh Z, Cohn M, Gitelman I, Weissgarten J. Mesangial cells initiate compensatory tubular cell hypertrophy. *Am J Nephrol* 2010;31:326-331.
https://doi.org/10.1159/000287229
15. Glazebrook KN, McGrath FP, Steele BT. Prenatal compensatory renal growth: documentation with US. *Radiology* 1993;189:733-735.
https://doi.org/10.1148/radiology.189.3.8234697
16. Alaygut D, Soylu A, Kasap B, Türkmen M, Cakmakcı H, Kavukcu S. The relationships between renal compensatory hypertrophy etiologic factors and anthropometric development in the pediatric age group. *Urology* 2013;82:442-447.
https://doi.org/10.1016/j.urology.2013.03.024
17. Shirzai A, Yildiz N, Biyikli N, Ustunsoy S, Benzer M, Alpay H. Is microalbuminuria a risk factor for hypertension in children with solitary kidney? *Pediatr Nephrol* 2014;29:283-288.
https://doi.org/10.1007/s00467-013-2641-2
18. Dursun H, Bayazit AK, Cengiz N, et al. Dursun H, Bayazit AK, Cengiz N, Seydaoglu G, Buyukcelik M, Soran M, et al. Ambulatory blood pressure monitoring and renal functions in children with a solitary kidney. *Pediatr Nephrol* 2007;22:559-564.
https://doi.org/10.1007/s00467-006-0389-7
19. Doğan ÇS, Torun Bayram M. Renal outcome of children with unilateral renal agenesis. *Turk J Pediatr* 2013;55:612-615.
20. Seeman T, Patzer L, John U, Dusek J, Vondrák K, Janda J,et al. Blood pressure, renal function, and proteinuria in children with unilateral renal agenesis. *Kidney Blood Press Res* 2006;29:210-215.
https://doi.org/10.1159/000095735
21. Wikstad I, Celsi G, Larsson L, Herin P, Aperia A. Kidney function in adults born with unilateral renal agenesis or nephrectomized in childhood. *Pediatr Nephrol* 1988;2:177-182.
https://doi.org/10.1007/BF00862585
22. Dursun H, Bayazit AK, Büyükçelik M, Soran M, Noyan A, Anarat A. Associated anomalies in children with congenital solitary functioning kidney. *Pediatr Surg Int* 2005;21:456-459.
https://doi.org/10.1007/s00383-005-1408-7
23. Kiyak A, Yilmaz A, Turhan P, Sander S, Aydin G,Aydogan G. Unilateral multycystic dysplastic kidney: single-center experience. *Pediatr Nephrol* 2009;24:99-104.
https://doi.org/10.1007/s00467-008-0942-7
24. McPherson E. Renal anomalies in families of individuals with congenital solitary kidney. *Genet Med* 2007;9(5):298-302.
https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3180544516

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2016; 6(3):191-196
doi:10.5222/buchd.2016.191

Klinik Araştırma

Doğum sonu dönemde babaların ebeveynlik davranışlarının incelenmesi

Investigation of the parenting behaviors of fathers in the postpartum period

Hava ÖZKAN, Ayda ÇELEBİOĞLU, Zehra Demet ÜST, Fatma KURUDİREK

Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Erzurum

ÖZ

Amaç: Bu araştırma, doğum sonu dönemde babaların ebeveynlik davranışlarının incelenmesi amacıyla yapılmıştır.
Yöntemler: Karşılaştırmalı tanımlayıcı nitelikte olan araştırma; Kadın-Doğum Hastanesinde 15 Nisan-25 Eylül 2012 tarihleri arasında sağlıklı bebeğe sahip olan 130 baba ile tamamlanmıştır. Veriler, anket formu ve Britton ve arkadaşları (2001) tarafından geliştirilen, Çalışır ve ark. (2009) tarafından geçerliliği yapılmış "Doğum Sonrası Ebeveynlik Davranışı Ölçeği" (DSEDÖ) ile toplanmıştır. Ölçekten alınan toplam puanın yüksek olması ebeveynin bebeğine karşı olumlu ebeveynlik davranışına sahip olduğunu göstermektedir. Araştırmaya başlamadan önce etik kurul kararı ve kurumdan izin alınmıştır. Veriler, yüzdelik dağılım, ortalama, varyans analizi ve bağımsız gruplarda t testi ile değerlendirilmiştir.
Bulgular: Babaların %46,9'unun 20-29 yaş aralığında olduğu, %42,3'ünün ilköğretim mezunu %80,0'ının çalıştığı, %91,5'inin bu gebeliği istediği belirlenmiştir. Babaların ölçek toplam puan ortalaması 3,11±2,03 olarak bulunmuştur. Babaların eğitim durumlarına ve gebeliği isteme durumlarına göre, DSEDÖ puan ortalamaları arasındaki farkın anlamlı olduğu ($p<0,05$), aile tipi, bebeğin cinsiyeti, gelir durumu ve yaşayan çocuk sayısının DSEDÖ puan ortalamalarını etkilemediği belirlenmiştir ($p>0,05$).
Sonuç: Babaların ebeveynlik davranışı puan ortalamalarının orta düzeyde olduğu, eğitim ve gebeliğin istenmesinin puan ortalamalarını etkilediği saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Baba, ebeveynlik, ebeveynlik davranışı

ABSTRACT

Objective: This study was conducted to investigate the parenting behavior of fathers during the postpartum period.
Methods: This comparative and descriptive study was carried out with 130 fathers of healthy babies born in a maternity hospital between April 15, 2012 and September 25, 2012. The data were collected using a questionnaire and the "Postpartum Parenting Behavior Scale" (PPBS) developed by Britton et al. (2001) whose validity and reliability for the Turkish language performed by Çalışır et al. (2009). Higher scores obtained from the scale indicate that the parent has more positive parenting behavior toward the baby. Prior to realization of the study, the approval of the ethics committee and permission from the institution have been obtained. The data were assessed using percentage distribution, mean, variance analysis, and independent samples t-test.
Results: It was found that nearly half of the fathers (46.9%) was in the 20-29 age group, they were (42.3%) primary school graduates, employed (80.0%), and 91.55 % of them wanted this pregnancy. The mean PPBS score of the fathers was found to be 3.11±2.03. The difference between the mean PPBS scores was found to be significant in terms of the education level of fathers ($p<0.05$), however family type, infant's gender, income level, and the number of living children were found to have no effect on the mean PPBS scores ($p>0.05$).
Conclusion: It was revealed that fathers' mean parenting behavior score is at medium levels, and education status and wanted pregnancy status were found to affect the mean score.

Key words: Father, parenting, parenting behavior

Alındığı tarih: 01.10.2016
Kabul tarihi: 16.11.2016

Yazışma adresi: Dr. Zehra Demet Üst, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, Kampüs-Yakutiye-Erzurum
e-mail: zehra.ust@hotmail.com

GİRİŞ

Doğum sonu dönem ebeveynliği de içeren birçok fizyolojik ve psikolojik değişiklikleri beraberinde getirmektedir. Ailede meydana gelen bu fiziksel, sosyal ve duygusal değişimler önemli bir gelişimsel geçiş sürecidir [1].

Doğum sonu ilk karşılaşmada anne ve/veya babanın bebeğe karşı gösterdiği davranışlar ebeveynlik davranışı olarak kabul edilmektedir. Ebeveynlik, bir başka insan olmanın, sevgi ve anlayış göstermenin, inançları ve değerleri nakletmenin ve kabullenmenin, bağlılık, sevgi yoluyla kendimizin ötesinde ilişki kurmanın temel yoludur. Ebeveynlik yaşam boyu süren, önemli bir sorumluluktur. Doğum sonu erken dönemde ebeveynin gösterdiği davranışlar, bebeğin el ve ayaklarına dokunma, okşama, bebekle konuşma, göz temasında bulunma, bebeği inceleme gibi davranışlardır. Anne ile bebek arasında olduğu gibi, baba ve bebek arasında da kurulan ilk temas, babanın bebeği kucağa almasıyla başlamaktadır [2-5].

Babalık, eşinin gebe olduğunu öğrendiği anda başlar. Baba kimliği, gebelikle başlayıp doğum sonrası devam eden yaklaşık üç yıllık sürede gelişir. Doğumdan sonra ebeveynlik, anneye benlik ve bütünlük, babaya güven ve otorite, aileye ise güç kazandırır [1].

Babalık sürecine katılım, zaman içinde değişim geçiren baba-çocuk ilişkisi ve çocuğun baba ile bağ geliştirmesi üzerinde etkisi olduğu düşünülen bir süreçtir. Baba ile bebek arasındaki bağın kurulması, babanın çocuğun gelişiminde önemli bir rol oynamasına neden olabilir. Babanın bebeğiyle birlikte olması, dokunması, konuşması, oynaması, çocuğuyla ilgili çeşitli kararlara aktif olarak katılması çocuğuyla arasında güçlü bir bağın oluşmasına neden olmakta ve daha sonraki baba çocuk ilişkisinin devamını sağlamaktadır. Babası ile bebekliğin ilk günlerinden itibaren iletişimde olan çocukların duygusal, bilişsel ve sosyal becerilerinin diğer çocuklara göre daha güçlü olduğu belirtilmektedir [6-11].

Baba olmak bir erkeğin yaşamının tüm yönlerinde iz bırakacak nitelikte yaşamında kalıcı değişiklik yaratan bir olaydır. Doğumdan sonra, özellikle ilk kez baba olanlar kendi babalık imajını uygulamaya geçirmek için zor bir görevle karşılaşırlar. Olumlu babalık imajını kurmayı başaran babalar, bebeğiyle daha büyük bir ilişki için motivasyonel bir güç deneyimleyebilirler. Babaların yeni rolü kendi benlik imajı ile çelişen unsurları taşıdığında durumla başa çıkmada zorlandıkları ve red duygusunu kolayca yaşadıkları belirtilmiştir [12]. Dolayısıyla ebe/hemşireler, babaları doğum sonrası sürece dahil ederek, anne-baba ve bebeğe uygun ortam sağlayarak, çocuğun yaşamında babanın önemini vurgulayarak babalık rolünün gelişmesine katkı sağlamalıdır [13-15].
Babaların ebeveynliğe geçişleri, babalık algıları ve babalık rolleri üzerinde yapılan çalışmalar sınırlıdır. Bunun nedeni, çocuğun gelişimini etkileme konusunda babalardan çok annelerin önemli olduğu düşüncesidir. Psikososyal gelişim teorisinde "geleneksel baba kavramı" özellikle öne çıkmaktadır. Bu teoriye göre bebek ile anne arasındaki ilişki, onun ilerideki kişiliğini ve sosyal ilişkilerini şekillendirmede büyük önem taşımaktadır. Sıfır-iki yaşta bebeğin ilk nesnesi annesidir. Babalar ise çocukluğun sonraki döneminde etkili olmakta ve yalnızca anneyi destekleyici olarak ve arka planda yer almaktadır [16,17].

Erkeklerin yenilenen baba kavramına uyum sağlamalarında hemşire ve ebelere büyük görevler düşmektedir. Ebe/hemşireler, ailelere ebeveyn-bebek ilişkisinin her zaman ilerleyen bir süreç olduğunu vurgulamada ve baba-bebek arasında olumlu bir ilişkinin gelişmesine yardımcı olmada önemli role sahiptir. Üstlendikleri çeşitli roller, ebe/hemşirelerin, anne-baba olmanın erken dönemlerinden itibaren bebeğin anne babayla birlikte olmasını ve babalık rolü de dahil olmak üzere ebeveynlik rollerini desteklemesini olanaklı kılmaktadır [5,18,19].

Bu araştırma, doğum sonu dönemde babaların ebeveynlik davranışlarının incelenmesi amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırma, Erzurum il merkezinde bulunan Kadın-Doğum Hastanesinde 15 Nisan 2012-25 Eylül 2012 tarihleri arasında 130 baba ile karşılaştırmalı tanımlayıcı tipte yapılmıştır. Araştırmanın evrenini belirtilen tarihler arasında Kadın Doğum Hastanesinde doğum

yapan kadınların eşleri, örneklemini ise belirtilen tarihler evrenden olasılıksız rastlantısal örnekleme yöntemi ile seçilen araştırmaya gönüllü katılmayı kabul eden ve bebek sağlığı açısından herhangi bir risk taşımayan babalar oluşturmuştur.

Araştırma verileri, anket formu ve doğum sonrası erken dönemde ebeveynlik davranışını belirlemek üzere Britton ve ark. [20] tarafından geliştirilen, Çalışır ve ark. [4] tarafından Türkçe geçerliliği yapılmış "Doğum Sonrası Ebeveynlik Davranışı Ölçeği" (DSEDÖ) ile toplanmıştır. Anket formu, babaların demografik özelliklerini içeren araştırmacılar tarafından hazırlanmış sorulardan oluşmaktadır.

Ölçeğin uygulamasında, doğumdan sonra baba ve bebeğin karşılaştığı ilk 10 dk. süresince gözlemci, babanın bebeğine karşı gösterdiği davranışları "Doğum Sonrası Ebeveynlik Davranışı Ölçeği" maddelerine göre gözlemleyerek, var olan davranışa (+), olmayan davranışa (-) işareti koyarak kaydetmiştir. Altı maddeli ölçeğin, her bir maddesi için davranış gözlenmişse bir (1) puan, gözlenmemişse sıfır (0) puan olarak değerlendirilmiştir. Toplam ölçek puanı her maddeden elde edilen sayıların toplamından oluşur. Ölçeğin toplam puanı 0–6 puan arasındadır. Ölçekten alınan toplam puanın yüksek olması ebeveynin bebeğine karşı daha olumlu ebeveynlik davranışına sahip olduğunu göstermektedir. Her anket formu ve DSEDÖ için yaklaşık 15 dk.'lık süre kullanılmıştır. Veriler, doğumdan sonra annenin postpartum servisindeki odasına alınması ve odada babanın bebekle ilk karşılaşması gözlendikten sonra toplanmıştır. Davranışlarda değişiklik oluşmasını önlemek için babalara araştırma hakkında gözlem sonrası açıklama yapılmış ve araştırmaya destek vermek isteyen babaların verileri araştırmada kullanılmıştır. Araştırma öncesi etik kurul kararı ve kurumdan izin alınmıştır. Veriler, yüzdelik dağılım, ortalama, varyans analizi ve bağımsız gruplarda t testi ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Babaların %46,9'unun 20-29 yaş aralığında olduğu, %42,3'ünün ilköğretim mezunu, %59,2'sinin çekirdek ailede yaşadığı, %43,9'unun ilde yaşadığı, %80,0'ının çalıştığı, %53,1'inin gelirlerinin gidere denk olduğunu söyledikleri, %45,4'ünün 0-2 yıllık evli olduğu, %91,5'inin gebeliği istediği ve %51,5'inin erkek bebek babası olduğu belirlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 2 incelendiğinde, babaların %10'u "0" puan alırken, %18,5'i "6" puan almışlardır. Babaların ölçek toplam puan ortalaması 3,11±2,03 olarak bulunmuştur.

Araştırmada, babaların tanıtıcı özelliklerine göre DSEDÖ puan ortalamaları incelendiğinde, yükseköğretim mezunu babaların 4,09±1,58, çekirdek ailede yaşayan babaların 3,15±2,02, il merkezinde yaşayan babaların 3,19±2,14, çalışan babaların 3,17±2,04, geliri giderden fazla olan babaların 3,52±2,10, evlilik yılı 0-2 yıl arasında olan babaların 3,32±2,02, gebeliği isteyen babaların 3,23±2,02 ve erkek bebeği olan babaların 3,28±2,05 olduğu saptanmıştır (Tablo 3).

Babaların eğitim durumlarına ve gebeliği isteme durumlarına göre DSEDÖ puan ortalamaları arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu belirlenmiştir ($p<0,05$, Tablo 3).

Tablo 1. Babaların tanıtıcı özelliklere göre dağılımı.

Özellikler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yaş Grubu		
20- 29 yaş	61	46,9
30-39 yaş	60	46,2
40 yaş ve üzeri	9	6,9
Eğitim Durumu		
İlköğretim	55	42,3
Ortaöğretim	42	32,3
Yükseköğretim	33	25,4
Aile Tipi		
Çekirdek Aile	77	59,2
Geniş Aile	53	40,8
Yaşadığı Yer		
Köy	35	26,9
İlçe	38	29,2
İl	57	43,9
Çalışma Durumu		
Çalışan	104	80,0
Çalışmayan	26	20,0
Gelir Düzeyi		
Gelir giderden az	38	29,2
Gelir gidere denk	69	53,1
Gelir giderden fazla	23	17,7
Evlilik Yılı		
0-2 Yıl	59	45,4
3-4 Yıl	17	13,1
5 Yıl ve ↑	54	41,5
Gebeliği İsteme Durumu		
İsteyen	119	91,5
İstemeyen	11	8,5
Bebeğin Cinsiyeti		
Kız	63	48,5
Erkek	67	51,5

Aile tipi, yaşadığı yer, çalışma durumları, gelir düzeyi, evlilik yılı ve bebeğin cinsiyetine göre babaların aldıkları DSEDÖ puan ortalamaları değerlendirildiğinde anlamlı bir ilişkinin olmadığı saptanmıştır (p>0,05, Tablo 3).

Tablo 2. Babaların doğum sonrası ebeveynlik davranışı puan ortalamalarının dağılımı.

Puanlar	Baba Sayısı (n)	Yüzde (%)
0	13	10,0
1	24	18,5
2	20	15,4
3	18	13,8
4	12	9,2
5	19	14,6
6	24	18,5
Toplam	130	100,0

Tablo 3. Babaların tanıtıcı özelliklerinin doğum sonrası ebeveynlik davranışı puan ortalamaları ile karşılaştırılması.

Özellikler	DSEDÖ ±SS	Test ve Önemlilik
Yaş Grubu		
20- 29 yaş	2.80±1.99	F=1.390
30-39 yaş	3.36±2.04	p>0.05
40 yaş ve üzeri	3.55±2.18	
Eğitim Durumu		
İlköğretim	2,58±2,18	F=6,12
Ortaöğretim	2,52±1,51	p<0,005
Yükseköğretim	4,09±1,58	
Aile Tipi		
Çekirdek Aile	3,15±2,02	t=0,27
Geniş Aile	3,05±2,07	p>0,05
Yaşadığı Yer		
Köy	2,97±2,14	F=0,128
İlçe	3,13±2,00	p>0,05
İl	3,19±2,14	
Çalışma Durumu		
Çalışan	3,17±2,04	t=0,64
Çalışmayan	2,88±2,04	p>0,05
Gelir Düzeyi		
Gelir giderden az	2,44±1,78	F=3,04
Gelir gidere denk	3,34±2,05	p>0,05
Gelir giderden fazla	3,52±2,10	
Evlilik Yılı		
0-2 Yıl	3,32±2,02	F=0,782
3-4 Yıl	3,23±2,33	p>0,05
5 Yıl ve ↑	2,85±1,96	
Gebeliğin İstenme Durumu		
İsteyen	3,23±2,02	t=2,24
İstemeyen	1,81±1,72	p<0,05
Bebeğin Cinsiyeti		
Kız	2,93±2,02	t=-,97
Erkek	3,28±2,05	p>0,05

TARTIŞMA

İnsan yaşamındaki önemli kararlardan biri olan ebeveyn olma, eşlerin gebeliğe karar vermeleri ile başlayan ve yaşam boyu devam eden bir süreçtir. Ebeveyn olma mutluluk verici bir olay olmasının yanında yeni rol ve sorumluluk gerektiren bir değişim olması nedeniyle zor bir dönemdir [21-24]. Bu dönemde ebeveynlik davranışının erken dönemde tanımlanması gerekli desteğin verilmesine katkı sağlayabilmektedir [4].

Doğum sonu dönemde babaların ebeveynlik davranışlarının incelenmesi amacıyla yapılan bu araştırmada, babaların tanıtıcı özelliklerinden yaş grubu, aile tipi, yaşadıkları yer, çalışma durumu, gelir düzeyi, evlilik yılı ve bebeğin cinsiyeti ile DSEDÖ puan ortalamaları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 3). Özellikle son yıllarda sanayileşmenin artması kentsel yaşama geçişe zemin hazırlamış, etkisini aile ve toplum üzerine de yansıtmıştır. Kentleşmenin artmasıyla geniş aile yerini çekirdek aileye bırakmış, kadın-erkek rol ve işlevlerinde değişimler meydana gelmiştir. Kadınların çalışma yaşamına katılmasıyla birlikte çocukla ilgili önceden annelere yüklenen tüm sorumluluklar günümüzde ebeveynler arasında paylaşılmaya başlamıştır [25]. Bu konuya destek vermek amacıyla eğitim programları düzenlenmekte ve medyada ebeveyn-çocuk ilişkisini konu alan kamu spotlarından yararlanılmaktadır. Tüm bu uygulamaların babaların ebeveynlik davranışlarını olumlu yönde etkilediği düşünülmektedir. Aynı zamanda Türk gelenek ve göreneklerine göre evlenen her çiftin çocuk sahibi olacağı düşüncesinin yaygın olması ve bu konuda sosyal desteğin güçlü olmasının da kişileri ebeveyn olmadan önce rollerini benimsemesine katkı sağladığı düşünülmektedir. Konuyla benzer yapılmış çalışmalar incelendiğinde, Brown ve ark. [26] çalışmasında, güvenli baba-çocuk ilişkisinin erken çocukluk döneminde stabil olduğu zamanla duyarlılığın nispeten artacağı bildirilmiştir. Türkoğlu ve ark. [27] ile Goodman ve ark. [28] çalışmalarında, iş yoğunluğu, beden ve zihin yorgunluğu gibi engellerin babaların çocuklarıyla nitelikli zaman geçirmelerini engelleyerek baba-bebek ilişkisini olumsuz etkileyebileceği bildirilmiştir.

Üniversite mezunu babaların DSEDÖ puan ortalamalarının diğer eğitim derecelerine sahip olan babalardan daha yüksek olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (Tablo 3). Eğitim durumu kişilerin bilgi düzeyini artırmakta ve sorun çözme becerisini geliştirmektedir. Bu şekilde bireylerin davranışlarının daha bilinçli hale geldiği ve kişilerarası ilişkilerine olumlu katkı sağladığı düşünülmektedir. Araştırma bulgusunu destekler nitelikte Özkardeş ve ark'ın [29] çalışmasında, babaların eğitim düzeyi arttıkça çocuğu ve ailesiyle olumlu ilişkiler kurabildiği bulunmuştur. Konuyla benzer olarak Grace'in [18] çalışmasında da, doğumdan sonra annelerin, anne olarak kendilerini değerlendirme puanları arasındaki fark incelenmiş, lise mezunu anneler ile üniversite mezunu anneler arasında anlamlı fark olduğunu belirtmiştir.

Babaların gebeliği isteme durumları ve DSEDÖ puan ortalamaları arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Tablo 3). Ebeveyn olmaya karar vermede hem anne hem de baba için fizyolojik, psikolojik, sosyal ve ekonomik yönden hazır bulunuşluk önemlidir. Gebelik ve doğum her ne kadar fizyolojik bir durum olarak algılansa da bireyler için yeni bir yaşamı beraberinde getirmektedir. Bu yeni yaşamla beraber bireylere yeni rol ve sorumluluklar yüklenmekte ve durumsal bir kriz yaşamalarına neden olmaktadır [22,30]. Bu dönemin sağlıklı bir şekilde geçirilmesiyle sağlıklı bir ebeveyn-bebek ilişkisinin başlaması kişilerin duruma adaptasyonu ve sosyal destek durumlarıyla paralellik gösterdiği düşünülmektedir. Lawrence ve ark.'nın [31] yaptığı çalışmada, eşleri tarafından yeterli destek gören çiftlerin evlilik memnuniyetinin daha yüksek olduğunu belirtmiştir. Condon ve ark. [32] ile Belsky'nin [33] çalışmalarında, evlilik ilişkileri iyi olan babaların doğum sonrası bebeklerine bağlanmalarının daha yüksek olduğu belirtilmektedir. Belsky ve ark. [34] ile Yu ve ark.'nın [35] çalışmasında da, evlilik uyumu ve eş desteğinin bebek-baba bağlanmasında etkisi olduğu bildirilmiştir. Konuyla benzer olan bu çalışmalar araştırma bulgusunu destekler niteliktedir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Babaların, ebeveynlik davranışı puan ortalamalarının orta düzeyde olduğu, eğitim durumları ve gebeliği isteme durumlarının puan ortalamalarını etkilediği saptanmıştır. Bu sonuçlara göre, baba adaylarına, başarılı ebeveynlik davranışları geliştirmelerini sağlamak için gebelik, doğum ve doğum sonrası dönemde ebeveynlik rollerine geçiş konusunda eğitimlerin verilmesi, baba-bebek etkileşimini başlatılması için aile dostu hastane uygulamalarının yaygınlaştırılarak sürdürülmesi önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. Ergin A, Özdilek R. Değişen babalık rolü ve erkek sağlığına etkileri. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi* 2014;11:3-8.
2. Pillitteri A. Maternal and child health nursing care of the childbearing and childbearing family. 1st edition, Lippincott Company, Philadelphia, 1992; 301-303.
3. Gazioğlu AE. Hayatın ilk çeyreği 0-18 yaş gelişimi. T.C. aile ve sosyal politikalar bakanlığı aile eğitim programı. 3. baskı, İstanbul, Pirintaş basım sanayi ve ticaret a.ş. 2013; 20-25.
4. Çalışır H, Karacam Z, Akgül AF, Kurnaz DA. Doğum sonrası ebeveynlik davranışı ölçeği'nin Türkçe formunun geçerlik ve güvenirliği. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 2009;12:1-8.
5. Özkan H, Kanbur A, Apay S, Kılıç M, Ağapınar S, Özorhan EY. Annelerin doğum sonu dönemde ebeveynlik davranışlarının değerlendirilmesi. *Şişli Etfal Tıp Bülteni* 2013;47:117-121. https://doi.org/10.5350/semb2013470304
6. Yapıcı M, Yapıcı Ş. Çocukta sosyal gelişim. *Bilim, Eğitim ve Düşünce Dergisi* 2005;2:1-5.
7. Semerci B. Birlikte büyütelim çocuk ruh sağlığı. Özel baskı, 2009, İstanbul, Alfa Yayınları 2009:69-101.
8. Yavuzer H. Çocuk psikolojisi. Genişletilmiş 28. baskı. İstanbul, Remzi Kitabevi 2005; 21-90.
9. Aydoğmuş K, Baltaş A, Baltaş Z, Davaslıgil Ü, Güngörmüş K, Konuk E, Korkmazlar Ü, Köknel Ö, Navaro L, Oktay A, Razon N, Yavuzer H. Ana baba okulu. 10. baskı. İstanbul, Remzi Kitabevi 2003; 245-254.
10. Alpöge G, Gündüz E. Çocuğun yaşamında babanın yeri ve önemi, Aralık 2000 Sempozyum Raporu, Anne-Çocuk Eğitim Vakfı, 2001, İstanbul, Kansu matbaacılık, Yayın no: 12.
11. Draper H. Paternity Fraud and compensation for misattributed paternity. *Journal of Medical Ethics* 2007;33:475-480. https://doi.org/10.1136/jme.2005.013268
12. Genesoni L, Tallandini MA. Men's psychological transition to fatherhood: An analysis of the literature, 1989-2008. *Birth* 2009;36:305-317. https://doi.org/10.1111/j.1523-536X.2009.00358.x
13. Kuzucu Y. Değişen babalık rolü ve çocuk gelişimine etkisi. *Türk Psikolojik Danışma ve Rehberlik Dergisi* 2011;4:79-91.
14. Sevil Ü, Kavlak O. Couvade sendromu (Sempatik Gebelik). *Aile ve Toplum Eğitim Kültür ve Araştırma Dergisi* 2003;6:49-54.

15. Gölbaşı Z. Postpartum dönemde erken taburculuk, evde bakım hizmetleri ve hemşirelik. *C.Ü. Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi* 2003;7:15.
16. Premberg A, Hellström AL, Berg M. Experiences of the first year as father. *Journal of Compilation* 2008;22:56-63. ttps://doi.org/10.1111/j.1471-6712.2007.00584.x
17. Koçak AA. Türkiye'de babaların şimdiki durumu. Baba destek programı değerlendirme raporu. Anne çocuk eğitim vakfı. Boğaziçi üniversitesi, İstanbul, 2004;1-65.
18. Grace JT. Mothers' self reports of parenthood across the first 6 months postpartum. *Res Nurs Health* 1993;16:431-439. https://doi.org/10.1002/nur.4770160607
19. London M, Ladewig PW. Maternal & Child Nursing Care. 2nd edition, New Jersey, Pearson; 2007:576-577.
20. Britton HL, Gronwaldt V, Britton JR. Maternal postpartum behaviors and mother-infant relationship during the first year of life. *J Pediatr* 2001;138:905-909. https://doi.org/10.1067/mpd.2001.113358
21. Özkan H, Polat S. Annelik davranışını öğrenme süreci ve hemşirelik desteği. *Bozok Tıp Dergisi* 2011;1:35-39.
22. Daş Z: Gebeliğin psikososyal ve kültürel boyutu. Taşkın L (ed). Doğum ve kadın sağlığı hemşireliği. Genişletilmiş 13. baskı, Ankara, Akademisyen tıp kitabevi; 2016:253-254.
23. Özkan H, Polat S. Maternal identity development education on maternity role attainment and my baby perception of primiparas. *Asian Nursing Research* 2011;5:108-117. https://doi.org/10.1016/S1976-1317(11)60019-4
24. Beydağ KD. Doğum sonu dönemde anneliğe uyum ve hemşirenin rolü. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni* 2007;6:479-484.
25. Pruett K. Role of the Father. *Pediatrics* 1998;102:1253-1261.
26. Brown GL, Mangelsdorf SC, Cynthia N. Father Involvement, Paternal Sensitivity, and Father-Child Attachment Security in the First Three Years. *J Fam Psychol* 2012;26:421-430. https://doi.org/10.1037/a0027836
27. Türkoğlu B, Çeliköz N, Uslu M. 3-6 yaş aralığında çocuğu olan babaların nitelikli zaman algılarına dair görüşleri. *Eğitim ve Öğretim Araştırmaları Dergisi* 2013;2:54-71.
28. Goodman WB, Crouter AC, Lanza ST, Cox MJ, Verna-Feagans L. Paternal Work Stress and Latent Profiles of Father-Infant Parenting Quality. *J Marriage Fam* 2011;73:588-604. https://doi.org/10.1111/j.1741-3737.2011.00826.x
29. Özkardeş OG, Arkonaç S. İki farklı eğitim düzeyinde baba olma algısı. M.Ü. *Atatürk Eğitim Fakültesi Eğitim Bilimleri Dergisi* 1998;10:253-26.
30. Amato PR, Fowler F. Parenting practices, child adjustment, and family diversity. *J Marriage Fam* 2002;64:703-716. https://doi.org/10.1111/j.1741-3737.2002.00703.x
31. Lawrence E, Rothman AD, Cobb RJ, Rothman MT, Bradbury TN. Marital satisfaction across the transition to parenthood. *Journal of Family Psychology* 2008;22:41-50. https://doi.org/10.1037/0893-3200.22.1.41
32. Condon JT, Corkindale CJ, Boyce P. Assessment of postnatal paternal-infant attachment: development of a questionnaire instrument. *J Reprod Infant Psychol* 2008;26:195-210. https://doi.org/10.1080/02646830701691335
33. Belsky J. Parent, infant and socialcontextual antecedents of father-son attachment security. *Dev Psychol* 1996;32:905-913. https://doi.org/10.1037/0012-1649.32.5.905
34. Belsky J, Youngblade L, Rovine M, Volling B. Patterns of marital change and parent-child interaction. *J Marriage Fam* 1991;53:487-498. https://doi.org/10.2307/352914
35. Yu CY, Hung CH, Chan TF, Yeh CH, Lai CY. Prenatal predictors for father-infant attachment after childbirth. *Journal of Clinical Nursing* 2012;21:1577-1583. https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2011.04003.x

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2016; 6(3):197-202
doi:10.5222/buchd.2016.197

Klinik Araştırma

Risk factors for longer hospital stay in children with hepatitis A infections

Hepatit A enfeksiyonu olan çocuklarda hastanede yatış süresinin uzamasında rol oynayan risk faktörleri

Ahu KARA[1], Arzu HALCİ UĞUR[2], Nuri BAYRAM[1], İlker DEVRİM[1]

[1]İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları, İzmir
[2]İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir

ABSTRACT

Objective: We evaluated the risk factors for longer hospitalization with hepatitis A virus infection.
Methods: Pediatric patients younger than 18 years of age admitted between January 1, 2010 and December 31, 2014 with the serological diagnosis of hepatitis A were evaluated retrospectively.
Results: Of 133 patients, 41.4% were female and 58.6% were male. The median age of the patients was 8.0 years (range, 6 months - 15 years). The median hospital stay was 3 days (range, 1- 29 days). There was no statistically significant difference between the children with prolonged and shorter hospital stay regarding the presence of high ALT and AST levels, leukopenia or leukocytosis, fever, prolonged coagulation time, intravenous fluid, and vitamin K administration or poor oral intake (p>0.05). The frequency of thrombocytopenia in children with prolonged hospital stay was significantly higher compared to the children with shorter stay (p=0.013). In terms of atypical course, two patients had fulminant hepatitis, one had cholestatic hepatitis.
Conclusion: Thrombocytopenia at the presentation of HAV infections in children may be the predictor for longer hospital stay.

Key words: Fulminant hepatitis, hepatitis A, cholestatic hepatitis, thrombocytopenia

ÖZ

Amaç: Hepatit A virüs enfeksiyonu ile hastanede yatışın süresinin uzamasında rol oynayan risk faktörlerinin değerlendirilmesi.
Yöntem: 1 Ocak 2010 ve 31 Aralık 2014 tarihleri arasında hepatit A serolojik tanısı ile başvuran 18 yaşından küçük hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.
Bulgular: Yüz otuz üç hastanın, %41,4'ü kız ve %58,6'sı erkekti. Hastaların ortanca yaşı (6 ay-15 yaş) 8.0 yaş idi. Ortalama hastanede kalış süresi 3 gün (1-29 gün) idi. Hastanede yatış süreleri ile yüksek ALT ve AST düzeyleri, lökopeni veya lökositoz, ateş varlığı, uzamış pıhtılaşma zamanı, intravenöz sıvı alımı, K vitamini uygulanması ya da oral alımın kötü olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Trombositopeni oranı hastanede uzun süre kalan çocuklarda daha kısa süre kalan çocuklara göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptandı (p=0,013). İki hastada fulminan hepatit, bir hastada da kolestatik hepatit mevcuttu.
Sonuç: Trombositopeni HAV enfeksiyonu olan çocuklarda hastanede daha uzun süre yatış için bir belirleyici olabilir.

Anahtar kelimeler: Fulminan hepatit, hepatit A, kolestatik hepatit, trombositopeni

Alındığı tarih: 11.11.2016
Kabul tarihi: 16.11.2016

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Ahu Kara, İsmet Kaptan Mah., Sezer Doğan Sok. No:11, Konak-İzmir
e-mail: ahukara01@hotmail.com

INTRODUCTION

Hepatitis A is a vaccine-preventable, self-limiting infection of the liver caused by hepatitis A virus (HAV) [(1)]. The clinical spectrum ranges from mostly asymptomatic infection to a more rarely seen fulmi-

nant hepatitis [2-5]. In symptomatic children, the most common symptoms are fever, loss of appetite, nausea, fatigue and abdominal pain, followed within a few days by jaundice. Transmission is primarily by the fecal-oral route, including person-to-person spread and contaminated food or water [1].

The course and outcome of the disease is mainly depended on the age. Hepatitis A was reported to be symptomatic in only 4%-16% of children compared to 75%-95% of adults. The degree of endemicity differs in different geographical regions. Turkey, was an intermediate endemic country for HAV, and seropositivity had been reported to change according to the geographical area [6]. It was reported that seropositivity of HAV had turned to positive in earlier ages in eastern Anatolia compared to western parts of our country such as our city, Izmir [7-9].

In this study, we aimed to determine the possible risk factors for progression and prolonged hospital stay in children with HAV infections in a low endemic region for HAV infections.

MATERIAL and METHODS

In this study, pediatric patients younger than 18 years of age admitted between January 1, 2010 and December 31, 2014 with the serological diagnosis of hepatitis A were evaluated retrospectively. Exclusion criteria was negative anti-HAV IgM results. Demographic data included age, gender, symptoms (fever and vomiting), results of laboratory studies [hemogram, biochemical studies, prothrombin (PT) and activated thromboplastin time (aPTT)], hospitalization period, complications (if present), duration of fever (if present), times of applied vitamin K, family history for hepatitis A, and outcome of the patient. An atypical course of HAV was categorised as cholestatic hepatitis and fulminant hepatitis. Cholestatic hepatitis was defined based on direct bilirubin level higher than 50% of total bilirubin level and total bilirubin level higher than 10 mg/dl over a four-week period. Fulminant hepatitis was defined as worsening of icterus, liver functions and presence of hepatic encephalopathy within a two-week period.

The prolonged hospital stay was defined as hospitalization longer or equal to 5 days. Thrombocytopenia was defined as thrombocyte count lower than 150.000/mm^3; leukopenia as white blood cell count (WBC) <4,000/mm^3 and leukocytosis as WBC >10.400/mm^3. Alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) levels were divided into three groups as follows <1500; 1500-3000, >3000 IU/L.

Statistical analysis was performed with the Statistical Package for the Social Sciences version 18.0 (SPSS, Microsoft Inc. Chicago, USA). Continuous variables were described as arithmetical means with standard deviations (SD) or as medians if not normally distributed. Mann-Whitney U test was used to compare medians of two independent groups. Categorical variables were described as absolute frequencies and proportions. A p value of 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Among 133 patients hospitalized with the diagnosis of HAV infection, 41.4% were female and 58.6% were male. The median age of the patients was 8.0 years (range, 6 months-15 years). Distribution according to age was summarized in Table 1.

Table 1. Distribution according to age and gender.

	Gender					
	Female		Male		Total	
Age groups (years)	n	%	n	%	n	%
6 months-5 years	11	45.8	13	54.2	24	100
5-10 years	26	37.1	44	62.9	70	100
>10 years	18	46.2	21	53.8	39	100
Total	55	41.4	78	58.6	133	100

Among the study group, patients with poor oral intake due to vomiting (n=120; 90.2%), coagulopathy (n=54; 40.6%), fever (n=31; 23.3%), and cholestatic hepatitis (n=10; 7.5%) were hospitalized in our clinic.

A total of 31(23.3%) of patients had fever and 120 (90.2%) patients had vomiting. Only 29 patients (21.8%) patients had had close contact with an HAV-infected person in the household.

Coagulopathy was observed in 54 (40.6%) and

abnormal APTT in 5 cases (3.8%). Totally 42 (31.6%) patients had vitamin K therapy and 120 patients (90.2%) intravenous fluid therapy.

Laboratory studies yielded leukopenia (<4.000/mm^3) in 9.8%, leukocytosis (>10.400/mm^3) in 14.3%, and thrombocytopenia (<150.000/mm^3) in 8.3% of the patients. Other laboratory parametres analyzed are shown in Table 2. Among 133 patients; ALT levels were lower than 1500 U/L in 65 (48.9%), 1500-3000 IU/L in 45 (3.8%), and higher than 3000 IU/L in 23 (17.3%) patients, while AST levels were lower than 1500 IU/L in 75 (56.4%), 1500-3000 IU/L in 57 (37.6%), and higher than 3000 IU/L in 8 (6%) patients(Table 3). Among cases with prolonged coagulation time coagulopathy (PT >14.5 sn) was observed in 54 (40.6%) and abnormal aPTT (>40.3 sn) in 5 (3.8%). cases Forty-two (31.6%) patients received treatment for vitamin K. Nine of these received more than one vitamin K administration (Tablo 3).

Table 2. Comparison of the children with prolonged hospital stay (≥5 days) versus shorter hospital stay(<5 days).

	Hospitalization period	
Laboratory studies	**<5 days**	**≥5 days**
	Median (min-max.)	
AST (IU/L)	1,479 (104-3,993)	1,104 (170-5,598)
ALT (IU/L)	1,661 (136-3,585)	1,237 (141-5,673)
Total bilirubin (mg/dL)	5.1 (0.3-27)	4.5 (0.5-24.8)
Direkt bilirubin (mg/dL)	3.4 (0.1-14.5)	3.1 (0-15.9)
Hemoglobin (g/dL)	12.7 (9.2-15.9)	12.5 (8.9-14.5)
WBC (/mm^3)	6,100 (2,900-17,500)	5,800 (1,100-27,500)
Platelet (/mm^3)	276,000 (27,000-665,000)	254,000 (12,000-959,000)

The median hospital stay was 3 days (range, 1-29 days). Among them 95 (71.5%) patients had been hospitalized at our clinic for a period shorter than 5 days, while 38 (28.5%) patients for at least 5 days.

The median levels of AST, ALT, total and direct bilirubin, hemoglobin levels, WBC and platelet count were not significantly different between the two groups (p>0.05) (Table 2).

There was no statistically significant difference between the children with prolonged and shorter hospital stay regarding presence of high ALT and AST levels, leukopenia or leukocytosis, fever, prolonged coagulation time, intravenous fluid, and administration of vitamin K or poor oral intake (p>0.05). The ratio of thrombocytopenia in children with prolonged hospital stay was significantly higher compared to the children with shorter stay (p=0.013) (Table 3).

In terms of atypical course two patients (1.5%) had fulminant hepatitis and one patient cholestatic hepatitis. These patients were admitted with vomiting, jaundice, and abdominal pain. In addition, patient with cholestatic hepatitis had pale stools and hepatomegaly. In this cholestatic patient, AST and ALT values were more than 3000 IU/L, PT and PTT values were 63 secs and 60 secs, respectively, total bilirubin/direct bilirubin were 27/14 mg/dL. In one of patient with fulminant hepatitis, AST and ALT values were 3737 IU/L and 5673 IU/L, respectively. The other patient with fulminant hepatitis, AST and ALT values were 1345 IU/L and 960 IU/L, respectively Coagulation factors and bilirubin levels were above the normal ranges. Three patients with fulminant hepatitis and cholestatic hepatitis were transferred to another hospital for liver transplantation.

DISCUSSION

Acute HAV infection is the most common form of acute viral hepatitis throughout the world. Among children, approximately 70% to 80% of all new cases of viral hepatitis are caused by HAV. It is mainly transmitted by ingestion of contaminated food or water or through contact with an infected patient [1,2]. Although hepatitis A vaccine was included in the national vaccination program; hepatitis A has shown intermediate endemicity in our country.

In our study, the median hospitalization time was shorter compared to previous studies. The hospitalization period was reported as 6.8 days in Spain; 6.7 days in Korea and 5.2 days in Turkey [7,10,11].

Approximately 90% of the children have been infected by the age of 10 years [3]. However in our study; more than one third of the immunized children

Table 3. Possible risk factors for longer hospital stay (≥5 days).

	Hospital stay (day)			
	<5	**≥5**	**Total**	**p values**
Age				
6 months-5 years	24 (18.0%)	13 (9.8%)	37 (27.8%)	p>0.05
5-10 years	34 (25.6%)	14 (10.5%)	48 (36.1%)	
>10 years	37 (27.8%)	11 (8.3%)	48 (36.1%)	
Prolonged PT				
Normal	56 (42.1%)	23 (17.3%)	79 (59.4%)	p>0.05
Abnormal	39 (29.3%)	15 (11.3%)	54 (40.6%)	
Prolonged PTT				
Normal	93 (69.9%)	35 (26.3%)	138 (96.2%)	p>0.05
Abnormal	2 (1.5%)	3 (2.3%)	5 (3.8%)	
WBC count				
High	13 (9.8%)	6 (4.5%)	19 (14.3%)	
Normal	76 (57.1%)	25 (18.8%)	101 (75.9%)	p>0.05
Low	6 (4.5%)	7 (5.3%)	13 (9.8%)	
Platelet count				
Thrombocytopenia	4 (3.0%)	7 (5.3%)	11 (8.3%)	p=0.013*
Normal	91 (68.4%)	31 (23.3%)	122 (91.7%)	
Presence of fever				
Yes	19 (14.3%)	12 (9.0%)	31 (23.3%)	p>0.05
No	76 (57.1%)	26 (19.5%)	102 (76.7%)	
Oral fluid intake				
Poor	85 (63.9%)	35 (26.3%)	120 (90.2%)	p>0.05
Normal	10 (7.5%)	3 (2.3%)	13 (9.8%)	
Intravenous fluid administration				
Yes	85 (63.9%)	35 (26.3%)	120 (90.2%)	p>0.05
No	10 (7.5%)	3 (2.3%)	13 (9.8%)	
Vitamin K administration				
Yes	31 (23.3%)	11 (8.3%)	42 (31.6%)	p>0.05
No	64	27 (20.3%)	91 (68.4%)	
AST levels (IU/L)				
<1500	48 (36.1%)	27 (20.3%)	75 (56.4%)	p>0.05
1500-3000	43 (32.3%)	7 (5.3%)	57 (37.6%)	
>3000	4 (3.0%)	4 (3.0%)	8 (6.0%)	
ALT levels (IU/L)				
<1500	43 (12.8%)	22 (9.0%)	65 (48.9%)	p>0.05
1500-3000	34 (33.8%)	11 (14.3%)	45 (33.8%)	
>3000	18 (24.8%)	5 (5.3%)	23 (17.3%)	

were older than 10 years due to their being in the low endemic region of Turkey [6]. A previous study from India [12], reported that the mean age of 117 children with HAV infection was 7.85±3.4 years. A recent study from Turkey evaluating 427 pediatric patients, the mean age for contracting HAV infection was reported to be 8.7±3.5 years [7]. Our findings supported the results of the previous studies however in our study higher proportion of children were older than 10 years.

Previous studies reported that among patients with HAV infection, 45% were reported to be in close contact with an HAV-infected person, and secondary HAV infection was noted in 54% of the patients [13]. In a study from Turkey, it was reported that 28.5% of the patients had had close contact with an HAV-infected person [7]. Similarly in our study, 21.8% of the patients had had close contact with an HAV-infected person. These results emphasize the importance of preventive measures when a case with HAV is detected.

Elevation in ALT and AST levels is one of the first signs of hepatocellular inflammation and liver injury. However in our study, higher ALT or AST levels

were found to have no effect on hospital stay (p>0.05). Since two patients with ALT and AST levels higher than 3000 IU/L and one patient with hepatic transaminase levels above 1000 IU/L had underwent liver transplantation; in our opinion hepatic transaminases could not be predictors for longer hospital stay or transplantation.

In one study from Korea; analyzing 3127 adult and children, it was reported that abnormalities in hematological parameters were more severe in the younger group, especially regarding decreased leukocyte count [10]. However in our study, hospital stay was not associated with having leukocytosis or leukopenia, which suggested that these parameters were not strictly associated with prognosis.

In our study; thrombocytopenia was present in 8.3% of the patients with HAV infection which was relatively high compared to the recent studies. Kumar et al. [12] reported the rate of thrombocytopenia as 5.1% and Çetinkaya et al. [7] as 2.6%. Moreover in our study; thrombocytopenia was found to be the only related parameter for longer hospital stay in cases with HAV infections. Although thrombocytopenia had been associated with longer hospital stay, we could not suggest any positive or negative correlation between thrombocytopenia and acute hepatic failure or transplantation, because in our study one patient had undergone transplantation on the first day of hospitalization due to hepatic encepholapathy and the other two had liver transplantation on the ninth and eleventh days due to the cholestatic hepatitis and fulminant hepatitis.

In our study coagulopathy was reported to be higher in comparison with previous studies and had been the most common reason for hospitalization. Previous reports from India indicated that coagulopathy had been observed in 12 cases (15.4%) and abnormal APTT in 10 cases (12.8%) [12]. The coagulation parameters had returned to normal levels within one-two days spontaneously or with K vitamin administration. Only the patients who had liver transplantation in the future had longer coagulation parameters despite multiple vitamin K administrations. However due to low number of liver transplanted patients, no further statistical analysis could be performed. Coagulation or requirement of K vitamin did not affect the duration of hospitalization excluding liver transplantation patients. In a previous study from Turkey [7], positive correlation between PT and PTT levels and duration of hospitalization had been reported; however we had observed no difference in the incidence of coagulopathy during longer and shorter hospital stays.

The course of HAV infection can be atypical in 7% of the cses as in the forms of cholestatic, recurrent, or fulminant hepatitis [14]. In a study from Turkey, atypical forms was reported as 1.4 percent [7]. In a study from India, atypical forms was reported in 1.7% of the patients [12]. In our study, atypical cases were seen at a lower percent (2.25%). of hospitalized patients.

In conclusion; thrombocytopenia at the presentation of HAV infections in children may be the predictor for longer hospital stay while age, ALT and AST levels, coagulopathy may not. It should be kept in mind that our findings mainly have focused on longer hospital stay not on acute liver failure; and each patient with HAV infection should be evaulated individually for potential development of acute liver failure.

REFERENCES

1. Jacobsen KH, Koopman JS. Declining hepatitis A seroprevalence: A global review and analysis. *Epidemiol Infect* 2004;132:1005-22. https://doi.org/10.1017/S0950268804002857
2. Jacobsen KH, Koopman JS. The effects of socioeconomic development on worldwide hepatitis A virus seroprevalence patterns. *Int J Epidemiol* 2005;34:600-9. https://doi.org/10.1093/ije/dyi062
3. World Health Organization. Hepatitis A fact sheet No. 328. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs328/en. Accessed 21 December 2014.
4. Koff RS. Hepatitis A. *Lancet* 1998;351:1643-9. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)01304-X
5. Stapleton TJ, Lemon SM. Infectious diseases. In: Hoeprich PD, Jordan MC, Ronald AR, editors. Hepatitis A and Hepatitis E. 5th edition. Philadelphia: Saunders. 1998; 790-800.
6. Sharapov UM. Hepatitis A. In: Yellow Book; 2010. Available online: http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/hepatitis-a.htm. Accessed 21 December 2014.
7. Çetinkaya B, Tezer H, Parlakay AÖ, Saylı TR. Evaluation of pediatric patients with hepatitis A. *J Infect Dev Ctries* 2008;8:326-30.
8. Kanra G, Tezcan S, Badur S. Hepatitis A seroprevalence in a random sample of the Turkish population by simultaneous EPI cluster and comparison with surveys in Turkey. *Turk J*

Pediatr 2002;44:204-10.
9. Ceyhan M, Yildirim I, Kurt N, et al. Differences in hepatitis A seroprevalence among geographical regions in Turkey: a need for regional vaccination recommendations. *J Viral Hepat* 2008;15:69-72. https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2008.01034.x
10. Moon HW, Cho JH, Hur M, et al. Laboratory characteristics of recent hepatitis A in Korea: ongoing epidemiological shift. *World J Gastroenterol* 2010;16(9):1115-8. https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i9.1115
11. Arteaga A, Carrasco-Garrido P, de Andres AL, de Miguel AG, Jiménez-García R. Trends of hepatitis A hospitalizations and costs associated with the hospitalization in Spain (2000-2005). *J Viral Hepat* 2009;16:286-91. https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2009.01075.x
12. Kumar KJ, Kumar HC, Manjunath VG, Anitha C, Mamatha S. Hepatitis A in children-clinical course, complications and laboratory profile. *Indian J Pediatr* 2014;81:15-9. https://doi.org/10.1007/s12098-013-1114-8
13. Victor JC, Surdina TY, Suleimenova SZ, Favorov MO, Bell BP, Monto AS. Person-to-person transmission of hepatitis A virus in an urban area of intermediate endemicity: implications for vaccination strategies. *Am J Epidemiol* 2006;163:204-210. https://doi.org/10.1093/aje/kwj029
14. Ciocca M. Clinical course and consequences of hepatitis A infection. *Vaccine* 2000;1:71-74. https://doi.org/10.1016/S0264-410X(99)00470-3

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2016; 6(3):203-208
doi:10.5222/buchd.2016.203

Klinik Araştırma

Gastroenterit tanısı ile hastanede yatan çocukların özellikleri ve ebeveynlerin rotavirüs aşısı hakkındaki bilgi düzeyleri

Characteristics of children who were hospitalized with the diagnosis of gastroenteritis and knowledge level of their parents for rotavirus vaccinization

Nazmiye KAÇMAZ ERSÜ[1], Abdurrahman ERSÜ[2], Yasemin KILIÇ ÖZTÜRK[3], Mehmet HELVACI[4], Kurtuluş ÖNGEL[5]

[1]Çine Devlet Hastanesi, Aydın
[2]Söke Toplum Sağlığı Merkezi, Aydın
[3]Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, İzmir
[4]Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği, İzmir
[5]Katip Çelebi Üniversitesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, İzmir

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı gastroenterit tanısı ile pediatri servisinde yatan hastaların özellikleri ile ebeveynlerinin rotavirüs aşısı hakkındaki bilgi ve tutumlarını değerlendirmektir.
Yöntem: Eylül 2013 ve Mayıs 2014 tarihleri arasında pediatri servisinde gastroenterit tanısı ile yatan 142 çocuğun ebeveynlerine çalışmacılar tarafından hazırlanmış bir anket formu uygulandı. Anket hastaların demografik özelliklerini, ebeveynlerin sosyodemografik özelliklerini ve ebeveynlerin rotavirüs aşısı hakkındaki bilgi ve tutumlarını değerlendiren sorulardan oluşmaktaydı. Ayrıca hastalara uygulanan rotavirüs antijen testlerinin sonuçları da laboratuvar veri tabanından tarandı. Verilerin istatistik analizleri SPSS v16.0 kullanılarak gerçekleştirildi ve p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.
Bulgular: Çalışmaya yaşları 1-48 ay arasında değişen %59,2'si erkek olmak üzere toplam 142 infant dahil edildi. Olgular en sık 7-12 ay yaş aralığındaydı. Katılımcıların %25,4'ünün rotavirüs antijen testleri negatifti. Diyareye en sık eşlik eden yakınmalar sırası ile kusma (%74,6) ve ateş (%34,5) idi. Olguların %33,8'i hastaneye başvurmadan önce antibiyotik kullanmış olup %93'üne rotavirus aşısı uygulanmamıştı. Ebeveynlerin %80,3'ü rotavirüs aşısını duymadıkları için yaptırmadıklarını belirttiler. Aşıyı duymamış olmak ile aşı yaptırmamak arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (p<0,001).
Sonuç: Hastaneye yatırılarak tedavi edilen gastroenteritli olguların çoğunda etken rotavirüstür. Olguların çoğu 24 ayın altında olup, diyareye en sık eşlik eden yakınmalar kusma ve ateş yüksekliğidir. Çalışmaya katılan hastaların ebeveynleri rotavirüs aşısı hakkında yeterince bilgilendirilmemiş olup, ebeveynler daha etkin ve daha fazla bilgilendirilmelidirler.

Anahtar kelimeler: Gastroenterit, rotavirüs, aşı

ABSTRACT

Objective: Main purpose of the study is to evaluate characteristics of the hospitalized children in the pediatric service with the diagnosis of gastroenteritis and to assess their parents' knowledge and attitude related to rotavirus vaccination.
Methods: A questionnaire-based survey was carried out on parents of 142 children with gastroenteritis who were hospitalized in pediatric service during the period between September 2013 and May 2014. Demographic characteristics of the patients, socio-demographic characteristics of the parents and their knowledge and attitude related to rotavirus vaccination were included in the questionnaire. Results of rotavirus antigen test results were screened from the laboratory database. and p<0.05 was accepted as the level of statistical significance.
Results: A total of 142 infants (male, 59.2, and female, 40.8%) in the age group of 1-48 months participated in the study. Acute gastroenteritis was seen most commonly in the age group of 7-12 months. Rotavirus antigen was found to be negative in 25.4% of participants. The most common co-existing complaints associated with diarrhea were vomiting (74.6%), and fever (34.5%). A total of 33.8 % of the patients had used antibiotics before they applied to the hospital, while 93% of them did not receive rotavirus vaccine. Among all participants in this study, 80.3% of them indicated that they hadn't applied for vaccination because they had not heard of it.
Conclusion: Rotavirus is the microbial agent of most of the patients hospitalized for the treatment of gastroenteritis The most of the patients are were younger 24 months, and the most co-existing symptoms are vomiting and fever. The parents of the children who participated in our study were insufficiently informed about rotavirus vaccine, and they should be informed more often, and more effectively.

Key words: Gastroenteritis, rotavirus, vaccine

Alındığı tarih: 13.11.2016
Kabul tarihi: 18.11.2016

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Nazmiye Kaçmaz Ersü, Adnan Menderes Mah. Enverpaşa Bulvarı No:33 D Blok. Kat:2, D.7, Efeler-Aydın
e-mail: nazmiye_kacmaz@hotmail.com

GİRİŞ

Gastroenteritler dünya genelinde çocukluk çağında sağlık kurumlarına başvuru nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Dünyada her yıl 1,5 milyar çocuğun akut diyare atağı geçirdiği, 5 yaş altında ise yaklaşık 1,5-2 milyon çocuğun gastroenterite bağlı olarak sıvı kayıpları nedeniyle yaşamını kaybettiği bilinmektedir [1]. Gelişmekte olan ülkelerde 5 yaş altı çocukların yılda ortalama 3 kez, gelişmiş ülkelerde ortalama 1 kez gastroenterit atağı geçirdiği bildirilmektedir [1].

Akut gastroenterit atağı geçiren 5 yaşından küçük çocukların %70'inde etken virüslerdir [2]. Viral gastroenterite neden olan etkenlerin başında da rotavirüs gelmektedir [3]. Çocukların hemen tümü üç yaşına kadar rotavirüs ile enfekte olur [4]. Tüm dünyada akut gastroenterit nedeniyle hastaneye yatan çocukların %40'ında etkenin rotavirüs olduğu tespit edilmiştir. Rotavirüs enfeksiyonu hijyen koşullarından bağımsız olarak, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde benzer sıklıkta görülür. Ilıman iklimlerde, rotavirüse bağlı gastroenterit olguları sıklıkla kış aylarında görülürken tropik iklimlerde tüm yıl boyunca görülebilir [5,6]. Rotavirüs klinikte şiddetli diyare, kusma ve ateş yüksekliği ile kendini göstermektedir. Rotavirüs, diğer nedenlerden daha sık hastane yatışına ve uzamış diyareye neden olarak malnutrisyon tablosuna yol açmaktadır [7].

Dünyada her yıl 570.000 çocuk, rotavirüs ile ilişkili gastroenterite bağlı olarak yaşamını kaybetmektedir [8]. Morbidite, mortalite ve önemli miktarda ekonomik yüke neden olan rotavirüs diyaresinin önlenmesinde en etkin yöntem aşılamadır.

Günümüzde dünyada yaygın olarak kullanılan iki tip rotavirüs aşısı bulunmaktadır. Bunlar monovalan insan rotavirüs (Rotarix) ve pentevalan human-bovine rotavirüs (RotaTeg) aşılarıdır. Yapılan klinik çalışmalarda her iki aşının da özellikle ciddi rotavirüs gastroenteritinde etkin ve güvenli koruma sağladığı bildirilmiştir. Rotavirüs aşıları sıvı formundadır ve oral yoldan kullanılırlar. Rotarix 2. ve 4. aylarda olmak üzere iki doz, RotaTeg ise 2., 4. ve 6. aylarda olmak üzere toplam üç doz olarak uygulanmaktadır [4]. İlk aşı dozunun 14 hafta 6 güne kadar yapılabileceği ve son aşı dozunun 34 hafta 6 güne kadar tamamlanması gerektiği bildirilmektedir [9].

Rotavirus aşısı ABD, Avusturalya, Güney Afrika, Finlandiya, Ortadoğu'da 5 ülkede, Avrupa'da 4 ülkede rutin aşı takviminde bulunmaktadır [4]. Ülkemizde ise genişletilmiş bağışıklama programında henüz yer almamaktadır [10].

Bu çalışmanın amacı gastroenterit tanısıyla pediatri servisinde yatan çocukların özelliklerini saptamak ve bu hastaların ebeveynlerinin rotavirüs aşısı hakkındaki bilgi ve tutumlarını değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Etik Kurul onayının alınmasını takiben Eylül 2013 ve Mayıs 2014 arasında yapılmıştır. Kesitsel tanımlayıcı anket çalışması olan bu araştırmanın örneklemi, Gürbüz ve ark.'nın gastroenteritli olgular üzerinde yaptığı ve çeşitli nedenlerle hastaneye yatan olguların %9,3'nü gastroenteritli olguların oluşturduğu çalışma baz alınarak evreni bilinmeyen örneklem formülü kullanılarak hesaplandı [11]. Çalışmamızda örneklem büyüklüğü 126 olarak hesaplandı. Antibiyotik kullanımına ve malabsorbsiyona bağlı gelişen diyare olguları çalışmaya dahil edilmedi.

Gastroenterit nedeniyle Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Servisinde yatırılarak izlenen toplam 142 hastanın ailelerine, araştırmacılar tarafından oluşturulmuş anket formu uygulandı. Çalışmanın yapıldığı servis bir üçüncü basamak hastaneye bağlı bir servis olup, daha çok orta ve düşük sosyo-ekonomik düzeydeki hastalara hizmet vermekteydi. Anket ailelerin sosyodemografik özelliklerini, çocuk hastaların klinik ve demografik özelliklerini, gastroenterit nedeniyle antibiyotik kullanım öykülerini, ailelerin rotavirüs aşısı hakkında bilgileri ve bu bilgileri edindikleri kaynakları içermekteydi.

Ebeveynlere, hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet, doğum şekli, doğum ağırlığı) ebeveynlerin sosyodemografik bilgileri (yaş, eğitim durumu, gelir düzeyi), hastalığın seyri ile ilgili bilgiler (gastroenterit nedeniyle ilk başvurulan sağlık kuruluşu, başvuru yakınmaları, başvuru öncesi antibiyotik kullanımı) rotavirüs aşısı hakkında bilgi ve tutumları ile ilgili sorulardan oluşan bir anket formu uygulandı.

Laboratuvar bulgularından rotavirüs antijen testi sonuçları değerlendirilerek, pozitif, negatif ya da tetkik uygulanmamış olarak kaydedildi. Veriler istatistik analiz yazılımı ile yüzde, frekans dağılımı ve ki-kare testi ile analiz edildi. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya yaşları 1-48 ay arasındaki %59,2'si erkek olmak üzere toplam 142 hasta dahil edilmiştir. Olgular yaş gruplarına göre altı aylık periyotlarda değerlendirildiğinde hastaların %28,2'sinin yaşları 7-12 ay arasında değişmekteydi. Dışkıda Rotavirüs antijeni pozitif saptanan olguların %89,2'si 24 ayın altındaydı.

Doğum ağırlığı açısından, olguların %63,4'ünün normal doğum ağırlığına sahip olduğu öğrenildi. Olguların %56,3'ü sezaryen ile %43,7'si normal vajinal yolla doğmuştu. Hastalar doğumdaki gestasyonel yaşa göre değerlendirildiğinde, %90,1'inin matür ve %9,9'unun prematür olarak doğduğu öğrenildi. Olguların %3,5'i ikiz eşiydi. Ailelerin %47,9'unun gelirinin asgari ücret düzeyinde olduğu öğrenildi. Gelir dağılımıyla rotavirüs pozitifliği arasındaki ilişki incelendiğinde gelir düzeyi ile rotavirus pozitifliği arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Annelerin %45,1'i, babaların ise %43,7'si ilkokul mezunu idi (Tablo 1). Olguların %21,8'inde gaita virüs antijen tetkiki değerlendirilmemişti. Rota virüs antijeni, tetkiki yapılan 111 hastanın %67,6'sında pozitif saptandı. Olguların %14,1'inde gastroenterit tanısının ilk konulduğu yer aile sağlığı merkezi iken,

Tablo 1. Çocukların ve ailelerinin demografik ve klinik verileri.

	n	%
Yaş Grubu		
0-6 Ay	31	21,8
7-12 Ay	40	28,2
13-18 Ay	33	23,2
19-24 Ay	17	12
25-48 Ay	21	14,6
Doğum Şekli		
Normal Vajinal Doğum	62	43,7
Sezaryen Doğum	80	56,3
Gestasyonel Yaş		
Matür	128	90,1
Prematür	14	9,9
İkiz Eşi		
Var	5	3,5
Yok	137	96,5
Gelir Düzeyi		
773,01 TL'nin altında (Asgari Ücret)	11	7,7
Asgari Ücret	68	47,9
Asgari Ücret-1000 TL Arasında	31	21,8
1000 TL ve üzerinde	32	22,5
Annelerin Eğitim Düzeyi		
Okur-yazar değil	10	7
İlkokul	62	43,7
Ortaokul	37	26,1
Lise ve Üzeri	33	23,2
Babaların Eğitim Düzeyi		
Okur-yazar değil	5	3,5
İlkokul	64	45,1
Ortaokul	36	25,4
Lise ve Üzeri	37	26

Tablo 2. İshal neden ile yatırlırılarak izlenen ve yaşları 1-48 ay arasında değişen çocukların başvuru yakınmaları.

Semptom	n (%)	
Halsizlik	141 (99,3)	
Bulantı	137 (96,5)	
Kusma	106 (74,6)	
Ateş	49 (34,5)	
Kilo kaybı	29 (20,4)	
Dışkıda kan	13 (9,2)	
Başvuru Yakınması	**Sıklık (%)**	**N**
İshal	100	142
Kusma	74,6	106
Ateş Yüksekliği	34,5	49
Bulantı	96,5	137
Halsizlik	99,3	141
Kilo Kaybı	20,4	29
Dışkıda Kan	9,2	13

Tablo 3. Aşı yaptırmama nedenleri.

	(%)	N
Aşıyı duymama	83,57	117
Maddi Olanaksızlık	6,06	8
Aşının Koruyuculuğuna İnanmama	4,54	6
Uygun Aşılama Zamanını Kaçırma	4,77	9
Aşının Yan Etkilerinin Olduğunu Düşünme	1,06	2

%19'unda hastane polikliniği, %61,3'ünde acil servis ve %5,6'sında diğer servisler olduğu tespit edildi.

Olguların başvuru yakınmaları incelendiğinde, diyareye en sık eşlik eden yakınma %74,6 oranıyla kusmaydı. Kusmayı %34,5 oranı ile ateş izlemekte idi. Ayrıca olguların %21,1'inde kilo kaybı, %9,2'sinde ise dışkıda kan olduğu belirtildi (Tablo 2).

Olguların %33,8'inin hastaneye başvuru öncesi antibiyotik tedavisi aldığı saptandı.

Olguların yalnızca %7'sinin rotavirüse karşı aşılandığı öğrenildi. Rotavirüs antijen testi pozitif olguların %30,7'si 7-12 aylık yaş grubundaydı. Ebeveynlerin büyük kısmı, (%81,1) rotavirus aşısını duymadıkları gerekçesi ile çocuklarına aşı yaptırmadıklarını belirtti. Diğer aşı yaptırmama nedenleri Tablo 3'te verilmiştir.

Aşılanmama ile aşıyı duymadığı için aşıyı yaptırmama arasındaki istatistiksel fark anlamlıydı ($p<0,001$). Cinsiyet, doğum ağırlığı, doğum şekli, preterm doğum öyküsü, çoğul gebelik sonucu dünyaya gelme ile rotavirüs antijen pozitifliği arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Akut gastroenteritler tüm dünyada çocuklarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Özellikle 5 yaş altı çocuklarda görülen akut gastroenteritlerde etken olarak virüsler saptanmaktadır. Akut gastroenterite yol açan virüsler içerisinde ise en sık rotavirüs izole edilmektedir [11,12]. Bu nedenle rotavirüs diyarenin önlenmesinde tek yöntem rotavirüs aşılamasıdır [4].

Ailelerinin %47,9'unun geliri asgari ücret düzeyindeydi. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak gelir düzeyi ile rotavirüs pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) [2]. Apa ve ark.'nın [13], orta ve yüksek sosyokültürel ebeveyn grubu üzerinde yaptıkları çalışmada lise ve üzeri düzeyde eğitim alan annelerin oranı orta sosyokültürel düzeydeki grupta %20,5 ve yüksek sosyokültürel grupta ise %86 bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada bu oranlar sırasıyla %46,2 ve %84,7 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada ise lise ve üzeri düzeyde eğitim alan annelerin oranı %23,2 ve babaların oranı ise %26'ydı. Bu çalışmada, ebeveynlerin eğitim düzeyinin daha düşük olması, çalışmanın alt-orta sosyokültürel düzeydeki grup üzerinde yapılmış olmasıyla açıklanabilir.

Çalışmamızda rotavirüs antijen testi pozitif olguların yaşları en sık 7-12 ay (%30,7) arasındaydı. Bunu ise yaşları 13-18 ay arasında değişen olgular takip etmekteydi (%28). Durmaz ve ark.'nın [14] yaptığı çalışmada, rotavirüs gastroenteritinin en sık görüldüğü yaş aralığı 12-24 ay olup, aynı çalışmada 13-24 ay arası çocuklarda rotavirüs gastroenteriti sıklığı %38,7 olarak belirtilmiştir. Bu çalışmada da, benzer şekilde rotavirüs pozitif vakaların %89,2'si 24 ayın altındaydı.

Rivest ve ark.'nın [15] akut gastroenterit nedeniyle hastanede yatan hastalarda yapmış oldukları çalışmada, 944 olgunun %59,9'u rotavirüs açısından değerlendirilmiş ve rotavirus açısından değerlendirilen bu olgular arasında rotavirüs %71,7 oranında pozitif olarak saptanmış, kış ve ilkbahar aylarında gastroenterit nedeniyle hastaneye yatan çocuklarda rotavirus pozitifliği artmış olarak tespit edilmiştir ve bu aylar arasında rotavirüs pozitifliğinin %56,1'den %78,1'e yükseldiği bildirilmiştir. Sungkapalee ve ark.'nın [16] kış aylarında, hastane servisinde takip ve tedavi edilen hastalarda yapmış oldukları çalışmada, rotavirüs sıklığı %43,68 olarak saptanmıştır ve rotavirüs sıklığının kış aylarında tahmin edilenden fazla olduğu bildirilmiştir. Tayeb ve ark.'nın [17] hastanede yatarak tedavi gören hastalarda yapmış oldukları çalışmada ise, rotavirüs sıklığı %65,5 olarak saptanmış, ancak önceki çalışmaların aksine rotavirüs enfeksiyonun mevsimsel pik gözlenmeksizin tüm yıl boyunca görüldüğü belirtilmiştir.

Hamkar ve ark. [18] yaptıkları çalışmada, kış aylarında akut gastroenterit tanısı alan hastaların %68,8'inin rotavirus ile enfekte olduklarını göstermişlerdir. Diğer taraftan rotavirüs kaynaklı gastroenteritlerin %78'i kış aylarında görüldüğü bildirilmiştir. Kurugöl ve ark.'nın [7] yaptığı çalışmada, ağır diyare nedeniyle hastaneye yatırılan olgularda en sık karşılaşılan etkenin rotavirus olduğu (%39,8) gözlenmiştir. Bayraktar ve ark.'nın [19] yaptığı çalışmada ise, pediatri polikliniğine başvuran hastalarda rotavirus sıklığı %23,7 olarak tespit edilmiştir.

Sunulan çalışmada ise, gaitada antijen araştırılan

olguların %67,5'inde rotavirus antijeni pozitif saptanmıştır. Elde edilen sonuçlar, yukarıda söz edilen çalışmalar ile uyumludur.

İnsidansın yüksekliği hastanede yatarak tedavi gören hastalarla yapılmış olması ve vakaların çoğunluğunun sonbahar ve kış aylarında toplanmış olmasına bağlanabilir. Ancak ülkemizde rotavirüs sıklığını saptamak amacıyla daha uzun süreli ve daha fazla olgunun değerlendirildiği çalışmaların yapılması gerekmektedir.

En sık karşılaşılan yakınma diyare olup, ikinci sıklıkta görülen başvuru yakınması %74,6'yla kusmaydı. Bunu %34,5 ile ateş izlemekteydi. Sungkapalee ve ark.'nın (16) yapmış oldukları ve hastaların majör klinik bulgularının karşılaştırıldığı çalışmada ise, olguların %79,6'sında sulu dışkılama, %81,5'inde ateş, %80,6'sında ise kusma yakınmalarının olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, ateş dışındaki yakınmalar, çalışmamızdakine benzer sıklıktadır. Coffin ve ark.'nın [20] yaptığı çalışmada, rotavirüs gastroenteriti olan hastaların %83'ünde kusma, %60'ında ise ateş yakınması olduğu saptanmıştır. Rotavirüsün neden olduğu ciddi gastroenterit tablosunda şiddetli diyareye en sık kusma ve ateş eşlik etmektedir. Dolayısıyla hastaların, oral alamaması ve ciddi derecede dehidratasyon gelişebilmesi nedeniyle hastaneye yatırılarak tedavi edilmesi önerilmektedir [21]. Aileleri tarafından başvuru sırasında, olguların %21,1'inde kilo kaybı, %9,2'sinde ise dışkıda kan olduğu yakınmaları mevcuttu. Dışkıda kan görülen olgular ile rotavirüs pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Dışkıda kan görülen olgularda diyarenin bakteriyel enfeksiyonlar nedeniyle oluşmuş olabileceği düşünüldü. Ancak bu çalışmada kültür sonuçları değerlendirilmedi.

Olguların %33,8'inin hastaneye başvuru öncesi antibiyotik tedavisi aldığı öğrenildi. Yaşamın ilk 5 yıllık döneminde karşılaşılan akut gastroenterit olgularının çoğunda etkenin virüsler olduğu düşünüldüğünde [22], olgularımızın üçte birinin uygunsuz olarak antibiyotik kullandığı görülmektedir.

Morin ve ark.'nın [23] yapmış oldukları rota virüs aşılama programı öncesinde gebe ve erken postpartum dönemdeki kadınların gastroenteritler ve rotavirüs aşısı hakkında bilgi, tutum ve davranışlarını değerlendirdikleri çalışmada, katılımcıların yalnızca %29'unun rota virüse karşı aşılama olduğunu duyduğu belirtilmektedir. Bu çalışmada ise, olguların %93'ünün rotavirüse karşı aşılanmadığı tespit edilmiştir. Aşılanmamış olguların ebeveynlerine "neden rotavirüs aşısı yaptırmadıkları" sorulduğunda ise %80,3'ünün aşıyı duymadıkları ve aşı hakkında hiç bilgilendirilmedikleri için aşı yaptırmadıkları yanıtını vermişlerdir. Çalışmamızda, rotavirüs aşısı olanların oranının düşük olmasının nedeni ailelerin yeterli düzeyde sağlık kuruluşları tarafından bilgilendirilmemesi, rotavirüs aşısının ülkemizde rutin aşı takviminde yer almaması ve ücretli aşı olması olarak değerlendirilmektedir.

SONUÇ

Çalışmamızda, akut gastroenterit nedeniyle yatan hastaların çoğunluğunda etkenin rotavirüs olduğu ve olguların sıklıkla 24 ayın altında olduğu ve sıklıkla diyareye kusma ve ateş yüksekliğinin eşlik ettiği saptandı. Çoğunluğu viral kaynaklı olan akut gastroenteritlerin tedavisinde gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınılmalı ve aileler bu konuda bilgilendirilmelidir.

Çalışma grubundaki olguların ailelerinin rotavirüs aşısı konusundaki bilgileri yetersizdir. Aileler rotavirüs aşısı konusunda sağlık kuruluşları tarafından daha etkin bilgilendirilmeli, ebeveynler çocuklarına aşı yaptırma yönünde desteklenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Review team. World Gastroenterology Organisation Practice Guideline: Acute Diarrhea. March 2008;2-3.
2. Koletzko S, Osterrieder S. Acute infectious diarrhea in children. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106(33):539-48. https://doi.org/10.3238/arztebl.2009.0539.
3. Motamedifar M, Amini E, Shirazi P T.Frequency of Rotavirus and Adenovirus Gastroenteritis Among Children in Shiraz, Iran Red Crescent. *Med J* 2013;15(8). https://doi.org/10.5812/ircmj.4414
4. Kurugöl Z. Rotavirus vaccines, Review. *Turk Ped Arch* 2007;42(Suppl):36-42.
5. CDC. Rotavirus vaccination coverage and adherence to the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) - Recommended Vaccination Schedule - United States, February 2006 - May 2007. *MMWR* 2008;57:398-401. https://doi.org/10.3238/arztebl.2009.0539.
7. Elliott EJ. Acute gastroenteritis in children. *BMJ* 2007;334:35-40. PMID:17204802.

https://doi.org/10.1136/bmj.39036.406169.80
8. Kurugöl Z, Geylani S, Karaca Y, Umay F, Erensoy S, Vardar F et al. Rotavirus gastroenteritis among children under five years of age in Izmir, Turkey. *Turk J Ped* 2003;45:290-4. PMID: 14768791
9. Madhi SA, Cunliffe NA, Steele D, Witte D, Kirsten M, Louw C, et al. Effect of human rotavirus vaccine on severe diarrhea in African infants. *N Engl J Med* 2010;28(362):289-98. PMID: 20107214. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904797
10. Cortese MM, Parashar UD. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 2009;58(RR-2):1-25. PMID:19194371
11. Bülbül M, Ergüven M, Yasa O, Akcan Tombalak N. Evaluation of frequency and regularity of application of routine, and other vaccines in children consulted to the outpatient clinics of healthy child. *Göztepe Tıp Dergisi* 2013;28(4):171-178. https://doi.org/10.5222/J.GOZTEPETRH.2013.171
12. Gürbüz F, Tezer H, Şaylı TR. Etiologic factors and clinical findings of patients hospitalized children for acute gastroenteritis: Epidemiologic study. *Turkish J Pediatr Dis* 2010;4(4):211-218.
13. Apa H, Soylu ÖB, Günay İ, Devrim F. Knowledge, Attitude and Behaviour of the Parents About Management of Acute Gastroenteritis. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi* 2015;5(1):28-33 .
14. Celik C, Gozel MG, Turkay H, Bakici MZ, Güven AS, Elaldi N. Rotavirus and adenovirus gastroenteritis: time series analysis. *Pediatrics International* 2015;1-21. https://doi.org/10.1111/ped.12592
15. R, Kalaycioglu A. T, Acar S, Bakkaloglu Z, Karagoz A, Korukluoglu G, Ertek M, Torunoglu M. A. Prevalence of Rotavirus Genotypes in Children Younger than 5 Years of Age before the Introduction of a Universal Rotavirus Vaccination Program: Report of Rotavirus Surveillance in Turkey. *PLoS One* 2014;9(12):e113674. PMCID:PMC4249891 https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113674
16. Rivest P, Proulx M, Lonergan G, Lebel MH, Bédard L. Hospitalisations for gastroenteritis: the role of rotavirus. *Vaccine* 2004;22:2013-7. PMID: 15121314. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2003.10.029
17. Sungkapalee T, Puntukosit P, Eunsuwan O, Theamboonlers A, Chongsrisawat V, Poovorawan Y. Incidence and clinical manifestations of rotavirus infection among children with acute diarrhea admitted at Buri Ram Hospital, Thailand, Southeast Asian. *J Trop Med Public Health* 2006;37:1125-31. PMID:17333764.
18. Tayeb HT, Balkhy HH, Aljuhani SM, Elbanyan E, Alalola S, Alshaalan M. Increased prevalence of rotavirus among children associated gastroenteritis in Riyadh Saudi Arabia. *Virology Journal* 2011;8:548. PMID: 22176997 https://doi.org/10.1186/1743-422X-8-548
19. Hamkar R, Yahyapour Y, Noroozi M, Nourijelyani K, Jalilvand S, Adibi L, et al. Prevalence of Rotavirus, Adenovirus, and Astrovirus Infections among Patients with Acute Gastroenteritis in, Northern Iran. *Iran J Public Health* 2010;39(2):45-51. PMC3481758
20. Bayraktar B, Toksoy B, Bulut E. Detection of Rotavirus and Adenovirus in Children with Acute Gastroenteritis. *Klimik Dergisi* 2010;23(1):15-7. https://doi.org/10.5152/ kd. 2010.05.
21. Coffin SE, Elser J, Marchant C, Sawyer M, Pollara B, Fayorsey R, Nelson L, Lawley D, Goveia M, Stek J, Hille D, DiNubile MJ. Impact of acute rotavirus gastroenteritis on pediatric outpatient practices in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(7):584-9 PMID:16804426 https://doi.org/10.1097/01.inf.0000220251.27595.74
22. Guandalini S, Vaziri H. Diarrhea diagnostic and therapeutic advences, infectious gastroenteritis and colitis, Humana Press is part of Springer Science+Business Media (www.springer.com), 2011;2:36-37. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-183-7
23. Morin A, Lemaitre T, Farrands A, Carrier N, Gagneur A. Maternal knowledge, attitudes and beliefs regarding gastroenteritis and rotavirus vaccine before implementing vaccination program: Whichkey messages in light of a new immunization program? *Vaccine* 2012;30:5921-27. PMID: 22858556. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.07.050

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2016; 6(3):209-214
doi:10.5222/buchd.2016.209

Klinik Araştırma

Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisinde beş yıllık deneyim

Five years of experience in transient hypogammaglobulinemia of infancy

Sait KARAMAN[1], Nesrin GÜLEZ[1], Semiha BAHÇECİ ERDEM[1], Hikmet Tekin NACAROĞLU[2], Ferah GENEL[1]

[1]Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Kliniği, İzmir
[2]Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Kliniği, İstanbul

ÖZ

Amaç: Süt çocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi (SÇGH), immunoglobulin sentezindeki gecikmeden kaynaklanan, yaşla birlikte tamamen düzelen geçici primer immün yetmezliktir. Bu çalışmada, hipogamaglobulinemi ön tanısı ile izlenen ve SÇGH tanısı alan olgular retrospektif olarak değerlendirildi.
Yöntem: Çalışmaya Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İmmünoloji Bölümünde Ocak 2011 ile Aralık 2015 tarihleri arasında izlenip, SÇGH tanısı alan 193 hasta alındı. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar verileri ile aldığı profilaksiler, izlem süreleri ve düzelme yaşları retrospektif olarak incelendi.
Bulgular: Çalışmaya alınan 193 olgunun %70,5'i erkek olup, semptom başlama yaşı 11,7±7,0 ay, hipogamaglobülinemi düzelme yaşı 30,6±10,5 ay saptandı. En sık başvuru nedeni (%40,9) sık yineleyen üst solunum yolu enfeksiyonu idi. Başvuruda immünoglobulin düzeyleri sırasıyla IgG: 420,2±110,6 mg/dL, IgA: 29,8±23,3 mg/dL, IgM: 71±3,1 mg/dL saptandı. Aşı yanıtlarında anti tetanos %75,9 (60/79), anti HBs %91,6 (141/154) ve anti Hemofillus influenza tip B %86,4 (51/59) pozitif idi. Olguların 25'i (%13) yalnızca antibiyotik profilaksisi, 19'u (%9,8) yalnızca IV gamaglobülin replasmanı, 6'sı (%3,1) her ikisini almıştı. Olgular düzelme yaş gruplarına göre gruplandırıldığında, enfeksiyon sıklığı, klinik prezentasyon, aşı yanıtı, IV gamaglobülin replasmanı ve antibiyotik profilaksisi açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).
Sonuç: SÇGH çoğunlukla üç yaş civarında kendiliğinden düzelir. Düzelme yaşı ile klinik prezantasyon, aşı yanıtları, IV gamaglobülin replasmanı ve antibiyotik profilaksisi arasında ilişkisi yoktur. Doğru tanı için olguların düzenli izlenmesi gerekir.

Anahtar kelimeler: Geçici hipogamaglobulinemi, intravenöz immünoglobülin, sütçocuğu

ABSTRACT

Objective: Transient hypogammaglobulinemia of infancy (THI) is a transient primary immune deficiency stemming from delay in immunoglobulin synthesis which spontaneously, and completely resolves with age. In this study, cases which were followed with the initial diagnosis of hypogammaglobulinemia and received the diagnosis of THI were retrospectively evaluated.
Methods: A total of 193 patients, who received the diagnosis of THI in the Department of Immunology of Dr. Behçet Uz Children's Hospital, and Pediatric Surgery between January 2011 and December 2015, were included in the study. Clinical, laboratory and demographic data, prophylactic treatments they received, their follow-up periods, and age of onset of disease resolution were retrospectively analyzed.
Results: In the study, 70.5% of 193 cases were male. The age of onset of symptoms was 11.7±7.0 month, the age of hypogammaglobulinemia recovery was 30.6±10.5 month. The cases were most frequently admitted (40.9%) for the recurrent upper respiratory tract infection. Only one case had immunodeficiency in the family history. At the admission, the immunoglobulin levels were as follows; IgG: 420.2±110.6 mg/dL, IgA: 29.8±23.3 mg/dL, IgM: 71±3.1 mg/dL. In vaccine responses; anti tetanus 75.9% (60/79), anti HBs 91.6% (141/154) and anti hemophilus influenza type B was 86.4% (51/59) positive. Twenty five (13%) of the patients received only antibiotic prophylaxis, 19 of them (9.8%) received only IV gamma globulin replacement, and 6 of them (3.1%) received both. There was no statistically significant difference between age of recovery and infection frequency, clinical presentation, vaccination response, IV gamma globulin replacement and antibiotic prophylaxis (p>0.05).
Conclusion: THI is usually recovers spontaneously around 3 years of age. There is no relationship between age of recovery and clinical presentation, vaccine responses, IV gamma globulin replacement and antibiotic prophylaxis. The cases must be monitored regularly for correct diagnosis.

Key words: Transient hypogammaglobunemia, intravenous immunoglobulin, infant

Alındığı tarih: 08.11.2016
Kabul tarihi: 22.11.2016

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Sait Karaman, Dr. Behçet Uz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Solunum Allerji Servisi, 3500-İzmir
e-mail: saitkaraman73@gmail.com

GİRİŞ

Sütçocuğunun geçici hipogamaglobulinemisi (SÇGH), 3-6 aylık bebeklerde beklenen fizyolojik hipogammaglobulinemi döneminin uzaması olarak kabul edilir. Anneden transplasental yolla geçen Immünoglobulin (Ig)G yapısındaki antikorların azalması ve infantın kendi IgG üretiminin yeterli yapamaması sonucunda hipogamaglobulinemi gelişir [1-3]. Ayrıca IgA ve IgM düzeyinde de düşüklük olabilir. SÇGH patofizyolojisi bilinmemektedir. Yapılan bir çalışmada, SÇGH'de B lenfositlerde fonksiyon bozukluğu bulunmadığı ancak T helper hücre fonksiyonunda yetersizliğin Ig sentezinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir [4]. Daha sonra yapılan çalışmalarda, CD4+ T hücrelerin sayı ve oranlarının normal olduğu ortaya konmuştur [5,6].

Bu olgularda, serum IgG düzeyi yaşa göre ortalamanın 2 standart sapma değerinin altındadır. Daha sonra Ig düzeyleri yükselir ve genelde yaşamın 30.-40. aylarında normal değere ulaşır [3,7]. Bazı olgularda bu süre 6 yaşına kadar da uzayabilir [6]. SÇGH'de sıklıkla yineleyen sinopulmoner enfeksiyonlar görülmesine karşın yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar ender görülür, bununla birlikte asemptomatik de olabilir [3]. Yineleyen solunum yolu veya orta kulak enfeksiyonu geçiren olgular profilaktik antibiyotik tedavisinden yarar görebilirler. Ender olarak profilaktik antibiyotik tedavisine yeterli yanıt vermeyen ve şiddetli enfeksiyon geçiren olgulara intravenöz immunoglobulin (İVİG) replasman tedavisi verilebilir [5].

Bu çalışmada amacımız, kliniğimize yineleyen enfeksiyon ve immün yetmezlik şüphesi ile başvuran, hipogamaglobulinemi ön tanısı ile izlenen, izlemde SÇGH tanısı alan olgularımızın klinik özellikleri, laboratuvar verileri ve demografik özelliklerini retrospektif olarak incelemektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İmmünoloji Bölümünde Ocak 2011 ile Aralık 2015 tarihleri arasında hipogamaglobulinemi ön tanısı ile izlenen, izlemde SÇGH tanısı alan 193 olgu alındı. Çalışma, Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulunun 26.05.2016 tarih ve 2016/78 protokol numaralı 2016/08-07 karar onayı alınarak yürütüldü. SÇGH tanısı için European Society for Immunodeficiencies (ESID) 2016 tanı kriterleri referans alındı [8]:

1. Yaşamın ilk üç yılında en az iki kez IgG serum seviyesinin yaşa göre olması gereken değerlerin altında saptanması.
2. Bilinen hipogamaglobulinemi nedenlerinin dışlanmış olması.
3. Dört yaşa kadar kendiliğinden düzelmiş olması.

Hastaların dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, semptom başlama yaşı, başvuru yakınması, başvuru yaşı, aile öyküsü, klinik ve laboratuvar verileri, İVİG replasmanı alma durumu, antibiyotik profilaksisi, izlem süreleri ve düzelme yaşları kaydedildi. Elde edilen veriler olguların düzelme yaşlarına göre 12-24 ay, 25-36 ay, 37-48 ay olmak üzere 3 gruba ayrılarak kendi içinde karşılaştırıldı. Ayrıca, veriler İVİG replasmanı alan ve almayan gruplar arasında da karşılaştırıldı. Düzenli kontrole gelmeyen olgular çalışmaya alınmadı.

YÖNTEM

Tam kan sayımı EDTA'lı tüplere alınan periferik kan örnekleri ile Mindray BC-6800 cihazında çalışıldı. Serum Ig düzeyleri ve IgG alt grupları nefelometrik yöntemle (Dade behring marburg Gmbh, Germany) çalışıldı ve değerler yaşa göre normal düzeyleri ile karşılaştırıldı [9]. Serum anti tetanos, anti HBs ve anti Hemofilus influenza tip B (Hib) düzeyleri ticari ELİSA kitleri kullanılarak çalışıldı. Periferik lenfosit alt grup analizi beş renkli akış sitometri cihazı (Beckman Coulter, Cytomıcs FC 500) ile çalışıldı. CD45 FITC, CD14 PE, CD3 FITC, CD4 FITC, CD8 PE, CD19 PE, CD16-56 PE, ve HLADR-PE monoklonal antikorları kullanıldı. SÇGH'li olguların total lenfosit sayıları, $CD3^+$ T lenfosit, $CD4^+$ T lenfosit, $CD8^+$ T lenfosit, $CD19^+$ B lenfosit ve $CD3^-$ 16^+ 56^+ NK hücre yüzdeleri ve bu hücrelerin mutlak (absolü) sayıları yaşa göre normal değerler ile karşılaştırıldı [10].

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 22.0 (IBM Corparation, Armonk, New York, United States) programı kullanıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırmada normal dağılıma uyanlarda Student t-test, uymayanlarda ya da gruplar çok küçükse Mann-Whitney U testleri kullanıldı. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

%70,5'i erkek olan 193 olgunun median semptom yaşı 10 ay, hipogamaglobülinemi düzelme yaşı 31 ay saptandı. Yalnızca iki olguda ailede immün yetmezlik öyküsü vardı. Olguların 25'i (%13) yalnızca antibiyotik profilaksisi, 19'u (%9,8) yalnızca İVİG replasmanı, 6'sı (%3,1) her ikisini almıştı (Tablo 1). Olguların %40,9'u sık yineleyen üst solunum yolu enfeksiyonu, %36,3'ü yineleyen hışıltı atağı, %8,8'i pnömoni, %5,2'si yineleyen otit, %3,1'i atopik dermatit ve %5,7'si diğer enfeksiyonlara bağlı başvurmuştu. Başvuruda Ig düzeyleri sırasıyla IgG: 420,2±110,6 mg/dL, IgA:29,8±23,3 mg/dL, IgM: 71±3,1 mg/dL saptandı. Aşı yanıtlarında anti tetanos %75,9 (60/79), anti HBs %91,6 (141/154) ve anti Hib %86,4 (51/59) pozitif idi. Lenfosit alt grup dağılımı tüm olgularda normal saptandı (Tablo 2). Hipogamaglobulineminin ortalama düzelme süresi 20,3±13 ay saptandı (Tablo 3). İVİG replasmanı verilen grup ile verilmeyen grup karşılaştırıldığında gruplar arasında semptom yaşı, hipogamaglobülinemi düzelme yaşı ve kesin lenfosit sayısı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmazken ($p>0,05$), İVİG verilen grubun daha çok pnömoni nedeni ile başvurduğu, verilmeyen grubun ise daha çok sık üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme nedeni ile başvurduğu saptandı ($p<0,05$) (Tablo 4). Olgular düzelme yaş gruplarına göre gruplandırıldığında, enfeksiyon sıklığı, klinik prezentasyon, İVİG replasmanı alma, aşı yanıtı ve antibiyotik profilaksi alma durumları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri ve uygulanan tedaviler.

	n	%
Cinsiyet erkek	136	70,5
kız	57	29,5
Ailede immün yetmezlik öyküsü	2	1
Yalnızca antibiyotik profilaksisi alan	25	13
Yalnızca İVİG replasmanı alan	19	9,8
İVİG ve antibiyotik profilaksisi alan	6	3,1
	mean±SD	**median**
Semptom yaşı (ay)	11,7±7,0	10
Düzelme yaşı (ay)	30,6±10,5	31

Tablo 2. Olguların laboratuvar verileri.

Lenfosit sayısı ($10^3/\mu L$)*	9287,2±3110,7
Absolü lenfosit/mm^3*	5142,5±2685,4
IgG (mg/dL)*	420,2±110,6
IgA (mg/dL)*	29,8±23,3
IgM (mg/dL)*	71,0±3,1
CD3+ T lenfositler, %**	66,5±7,2
CD3+4+ T-helper lenfositler, %**	41,9±7,4
CD3+CD8+ T-sitotoksik lenfositler, %**	21,9±7,7
CD19+ B lenfositler, %**	23,9±7,0
CD3-CD16+CD56+NK lenfositler, %**	8,1±5,3
Koruyucu aşı yanıtları	**n/total (%)**
• Anti tetanus IgG	• 60/79 (75,9)
• Anti Hib IgG	• 51/59 (86,4)
• Anti HBs IgG	• 141/154 (91,6)

**Ortalama±Standart sapma, **(%)'nin Ortalama±Standart sapması*

Tablo 3. Olguların hipogamaglobulinemi düzeylerinin normale erişme süresi.

Düzelme yaşı (ay)	n	%	Düzelme süresi (ay)*
12-24	63	32,6	10,7±4,6
25-36	72	37,3	17,9±7,2
37-48	58	30,1	33,8±13,5

**Ortalama±Standart sapma*

Tablo 3. İVİG replasmanı alma durumuna göre grupların karşılaştırılması.

	İVİG alan grup, n=25	İVİG almayan grup, n=168	P
Semptom yaşı, (ay)*	10,1±6,1	12,0±7,1	0,439
Düzelme yaşı, (ay)*	27,8±9,3	31,0±10,6	0,157
Kesin lenfosit sayısı*	5015,1±2071,2	5161,2±2770,1	0,800
Klinik prezentasyon, n (%)			
ÜSYE	3 (12)	76 (45)	0,014
Hışıltı	12 (48)	58 (34,5)	0,191
Pnömoni	6 (24)	13 (7,7)	0,034

**Ortalama±Standart sapma*

TARTIŞMA

SÇGH, immün maturasyonun gecikmesine bağlı olarak normal Ig üretim yetersizliği ile karakterize sık görülen primer humoral immün yetmezliktir [11]. Yaygın görüş hastalığın klinik prezentasyonunun homojen olmadığı gibi seyrinin de heterojen olduğu yönündedir. Demografik veriler incelendiğinde elde edilen sonuçlar benzer çalışmalarda birbiri ile uyumludur.

Literatürde SÇGH'li hastaların ağırlıklı olarak erkek olduğu bildirilmektedir [5,12]. Kidon ve ark.'nın [13] yaptığı çalışmada, SÇGH'li olguların %88'nin erkek olduğu bildirilmiştir. Mamedova ve ark.'nın [14] yaptığı çalışmada, olguların %83'ünün erkek olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda da, literatür ile uyumlu olarak olguların %70,5'i erkekti. Olguların semptom yaşları incelendiğinde, Doğu ve ark.'nın [15] yaptığı retrospektif çalışmada, SÇGH tanısı alan olguların semptom yaşı medyan 9 ay saptanmış. Karaca ve ark. [16] yaptığı çalışmada ise, semptom yaşı 7,4±6,2 ay saptanmış, bizim çalışmamızda da benzer şekilde semptom yaşı ortalama 11,7±7,0 ay, medyan 10 ay saptandı.

Karaca ve ark.'nın [16] 101 SÇGH'li olguyu içeren retrospektif çalışmalarında, olguların %70,3'ünün yineleyen üst solunum yolu enfeksiyon bulguları ile başvurduğu, %6,9'nun yineleyen hışıltı atağı ve %8,9'nun alt solunum yolu enfeksiyonları ile başvurduğu bildirilmiştir. Kılıç ve ark. [17] SÇGH'li 40 olgunun değerlendirildiği çalışmalarında, olguların en sık başvuru yakınması yineleyen solunum yolu enfeksiyonu, otitis media, bronşit, astım ve yineleyen gastroenterit olduğu bildirilmiştir. Kocacık ve ark. [18] 87 olgu içeren çalışmalarında ise, olguların %13'ü üst solunum yolu semptomu ile %74'dü yineleyen hışıltı atağı nedeni ile başvurmuştur. Çalışmamızda ise, olguların %40,9'u yineleyen üst solunum yolu enfeksiyonu, %36,3'ü yineleyen hışıltı atağı, %8,8'i pnömoni nedeni ile başvurmuştur. Saptadığımız veriler literatür verileri ile uyumlu bulundu.

Literatürde SÇGH'li olgularda T ve B lenfositlerin rölatif oranlarının ve kesin sayılarının normal olduğu bildirilmiştir. Kılıç ve ark. [17] immün fenotiplendirme yaptıkları 26 SÇGH'li hastada, Doğu ve ark. [15] ise 20 hastada, CD19+ B lenfositlerin ile CD3+ T lenfositlerin rölatif oranlarının ve kesin sayılarının normal olduğunu bildirmişlerdir. Sağlam ve ark.'nın [19] SÇGH tanısı alan 104 olgunun lenfosit alt gruplarının rölatif ve kesin sayıları sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında, anlamlı farklılıklar olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda da, lenfosit alt gruplarının rölatif oranları ve sayıları normal saptandı.

SÇGH'li olguların polisakkarit, konjuge polisakkarit ve protein antijenli aşılara karşı antikor yanıtları değişkenlik gösterir [20]. Whealan ve ark. [21] hipogamaglobülinemi tanısı ile izlenen 49 olgunun tamamının difteri ve tetanos aşı yanıtlarının olduğu bildirmiştir. Mammedova ve ark.'nın [14] yaptığı çalışmada ise, anti tetanos, anti Hib ve anti HBs aşı yanıtları sırasıyla olguların %73,3, %91,7 ve %89,2'sinde pozitif saptanmıştır. Çalışmamızda ise anti tetanos, anti Hib ve anti HBs aşı yanıtları sırasıyla olguların %75,9, %86,4 ve %91,6 de pozitif saptandı ve literatür ile uyumlu bulundu. Aşı yanıtı negatif olan olgular tekrar aşılandıklarında hepsinde pozitif yanıt alındı.

SÇGH'de çoğu olguda Ig düzeyleri 36 ay civarında normale döner fakat bazen bu süre uzayabilir [19,5]. Keleş ve ark. [22] olguların yalnızca %25'inin 3 yaşından önce düzeldiğini ve ortalama düzelme yaşının 68,87±36,5 ay olduğunu saptamışlardır. Doğu ve ark.'nın [15] çalışmalarında, ortalama düzelme yaşı 27 ay olarak bildirilmiştir. Kılıç ve ark.'nın [17] çalışmalarında ise, SÇGH tanısı alan 40 olgunun 33'ünün Ig düzeyleri 36 aydan önce düzeldiği bildirilmiştir. Kütükçüler ve ark.'nın [23] çalışmalarında, Ig düzeylerinin ortalama 5 yaş (62,5±21,8 ay) civarında düzeldiği bildirilmiştir. Çalışmamızda, Ig düzeylerinin 31 ay (30,6±10,5) civarında düzeldiği saptandı. Diğer araştırmalarda olduğu gibi olgularımız ortalama 36 aydan önce normal Ig düzeylerine ulaşmaktaydı.

Yineleyen enfeksiyon atakları hastaneye yatışın ve morbiditenin en sık nedenidir. Bu durumda sıklıkla antibiyotik profilaksisi tercih edilir ancak bazen düşük doz İVİG replasmanı yeğlenebilir [6]. Duse ve ark. [24] ağır enfeksiyonlarda İVİG replasmanı yapılmasının enfeksiyon sıklığını 10 kat azalttığını, bundan dolayı ağır enfeksiyonlarda enfeksiyon-immün yetmezlik kısır döngüsünü kırmak için İVİG replasmanı yapılabileceğini bildirilmişlerdir. Kocacık ve ark.'nın [18] yaptığı çalışmada ise, olguların %45'ine

İVİG replasmanı yapılmıştır. Kılıç ve ark.'nın [17] çalışmasında ise, 40 olgunun 2'sine (%5) İVİG başlanmıştır. Mammedova ve ark.'nın [14] yaptığı çalışmada, SÇGH'li 66 hastanın 43'üne (%65) İVİG replasmanı yapıldığı ve İVİG replasmanının immün yetmezlik süresini uzatmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda, 193 olgumuzdan 25'ine (%12,9) İVİG replasmanı yapılmıştı. İVİG replasmanı yapılan olgular ile yapılmayan olguların düzelme yaşları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda tüm SÇGH'li olgular düzelme yaşlarına göre 3 gruba ayrılarak kendi içlerinde semptom başlama yaşı, başvuru nedeni, aşı yanıtları, hipogamaglobulinemi düzelme süresi, İVİG replasmanı alma ve antibiyotik profilaksisi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bu konuda literatürde daha önce yapılmış bir değerlendirme yoktur.

Sonuç olarak, SÇGH'de hipogamaglobülinemi düzelme yaşı ile semptomların başlama yaşı, klinik prezentasyon, aşı yanıtları, hipogamaglobulinemi düzelme süresi İVİG replasmanı alma ve antibiyotik profilaksisi arasında ilişki olmayıp, yaklaşık üç yaş civarında immünoglobülin değerleri normal düzeye erişmektedir. Diğer hipogamaglobülinemi nedenlerinin dışlanması ve komplikasyonların önlenmesi açısından olguların düzenli takip edilmesi gerekir.

KAYNAKLAR

1. Chinen J, Shearer WT. Advances in basic and clinical immunology in 2009. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:563-8. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.01.022
2. Dalal I, Roifman CM. Hypogammaglobulinemia of infancy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2001;21:129-39. https://doi.org/10.1016/S0889-8561(05)70196-X
3. Ochs HD, Stiehm ER, Winkelstein JA. Transient hypogammaglobulinemia of infancy. In: Immunologic Disorders in Infant and Children. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders Company. 2004: 391-93.
4. Siegel RL, Issekutz T, Schwaber J, Rosen FS, Geha RS. Deficiency of T helper cells in transient hypogammaglobulinemia of infancy. *N Engl J Med* 1981;305:1307-13. https://doi.org/10.1056/NEJM198111263052202
5. Dalal İ, Reid B, Nisbet-Brown E, Roifman CM. The outcome of patients with hypogammaglobulinemia in infancy and early childhood. *J Pediatr* 1998;133-44. https://doi.org/10.1016/s0022-3476(98)70195-7
6. Dorsey MJ, Orange JS. Impaired specific antibody response and increased B-cell population in transient hypogammaglobulinemia of infancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:590-95. https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61085-X
7. Moschese V, Graziani S, Avanzini MA, Carseti R, Marconi M, La Rocca M, et al. A prospectivestudy on children with initial diagnosis of transient hypogammaglobulinemia of infancy: results from the Italian Primary Immunodeficiency Network. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2008;21:343-52.
8. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol* 1999;93:190-97. https://doi.org/10.1006/clim.1999.4799
9. Aksu G, Genel F, Koturoglu G, Kurugöl Z, Kütükçüler N. Serum immunoglobulin (IgG, IgM, IgA) and IgG subclass concentrations in healthy children: a study using nephelometric technique. *Turk J Pediatr* 2006;48:19-24.
10. Tosato F, Bucciol G, Pantano G, Putti MC, Sanzari MC, Basso G, et al. Lymphocytes subsets reference values in childhood. *Cytometry A* 2015;87:81-85. https://doi.org/10.1002/cyto.a.22520
11. Hartung HP. Advances in theunderstanding of the mechanism of action og İVİG. *J Neurol* 2008;255:3-6. https://doi.org/10.1007/s00415-008-3002-0
12. Cano F, Mayo DR, Ballow M. Absent specific viral antibodies in patients with transient hypogammaglobulinemia of infancy. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:510-13. https://doi.org/10.1016/0091-6749(90)90163-X
13. Kidon MI, Handzel ZT, Schwartz R, Altboum I, Stein M, Zan-Bar I. Symptomatic hypogammaglobulinemia in infancy and childhood-clinical outcome and in vitro immune responses. *BMC Fam Pract* 2004;21:23. https://doi.org/10.1186/1471-2296-5-23
14. Mammedova L, Azarsiz E, Karaca NE, Aksu G, Kütükçüler N. Does intravenous immunoglobulin therapy prolong immunodeficiency. *Pediatric Reports* 2013;5:e14. https://doi.org/10.4081/pr.2013.e14
15. Dogu F, Ikinciogullari A, Babacan E. Transient hypogammaglobulinemia of infancy and early childhood: outcome of 30 cases. *Turk J Pediatr* 2004;46:120-24.
16. Karaca NE, Aksu G, Gulez N, Yildiz B, Azarsiz E, Kutukculer N. New Laboratory Findings in Turkish Patients with Transient Hypogammaglobulinemia of Infancy. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2010;9:237-43.
17. Kılıç SS, Tezcan I, Sanal O, Metin A, Ersoy F. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: Clinical and immunologic features of 40 new cases. *Pediatr Int* 2000;42:647-50. https://doi.org/10.1046/j.1442-200x.2000.01301.x
18. Kocacık DF, Filiz S, Yeğin O. Evaluation of Patients Prediagnosed with Transient Hypogammaglobunemia of Infancy. *The Journal of Pediatric Research* 2015;2:128-33. https://doi.org/10.4274/jpr.59672
19. Sağlam İ, Artaç H, Kara R, Pekcan S, Reisli İ. The Change of Lymphocytes Subsets with Age in Children with Transient Hypogammaglobulinemia. *Astım Allerji İmmünoloji* 2008;6:74-79.
20. Walker AM, Kemp AS, Hill DJ, Shelton MJ. Features of hypogammaglobulinemia in infants screened for immunological abnormalities. *Arch Dis Child* 1994;70:183-86. https://doi.org/10.1136/adc.70.3.183

21. Whelan MA, Hwan WH, Beausoleil J, Hauck WW, McGeady SJ. Infants presenting with recurrent infections and low immunoglobulins: characterisctics and analysis of normalization. *J Clin Immunol* 2006;26:7-11. https://doi.org/10.1007/s10875-006-8144-1
22. Keles S, Artac H, Kara R, Gokturk B, Ozen A, Reisli I. Transient hypogammaglobulinemia and unclassified hypogammaglobulinemia: 'Similarities and differences'. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:843-51. https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2010.01010.x
23. Kutukculer N, Gulez N. The outcome of patients with unclassified hypogammaglobulinemia in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:693-98. https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2008.00845.x
24. Duse M, Iacobini M, Lenoardi L, Smacchia P, Antonetti L, Giancane G. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: intravenous immunoglobulin as firs line therapy. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010;23:307-11.

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2016; 6(3):215-218
doi:10.5222/buchd.2016.215

Olgu Sunumu

Amoksisilin-klavulanat kullanımına bağlı gelişen akut generalize ekzantematöz püstülozis olgusu

Acute generalized exanthematous pustulosis induced by amoxicillin-clavulanate

Hikmet Tekin NACAROĞLU[1], Sultan BENT[2], Yasemin CEYLAN[2], Özlem BOSTAN GAYRET[2], Meltem EROL[2]

[1]*Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Allerji, İstanbul*
[2]*Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, İstanbul*

ÖZ

Akut generalize ekzantematöz püstülozis (AGEP), ani başlayan, ateşle birlikte tüm vücutta yaygın püstüler döküntü ile seyreden ender bir dermatozdur. Etyopatogenezde olguların %90'nında ilaç kullanımı mevcut olmakla birlikte, viral ve bakteriyal enfeksiyonlar ile civaya karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları da suçlanmaktadır. Bu makalemizde, EuroSCAR çalışma grubunun skorlama sistemine göre klinik olarak AGEP tanısı konan, etken olduğu düşünülen amoksisilin-klavulanat tedavisinin kesilmesiyle semptomları gerileyen AGEP olgusu sunulmuştur. Ender olduğunu bildiğimiz bu reaksiyonların çocukluk çağında sık kullandığımız ilaçlara bağlı ortaya çıkması nedeniyle çocukluk döneminde görülen döküntülerin etiyolojisinde enfeksiyonlar kadar ilaç reaksiyonlarının da düşünülmesi gerektiği vurgulanmak istenmiştir.

Anahtar kelimeler: Akut generalize ekzantematöz püstüloz, amoksisilin-klavulanat, çocukluk çagı, ilaç hipersensitivitesi

ABSTRACT

Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) is a rare cutaneous rash characterized by the abrupt onset of a widespread generalized pustular rash all over the body often accompanied by fever. In the etiopathogenesis, there is a history of drug use in 90% of the cases, and occasionally hypersensitivity reactions to mercury or viral and bacterial infections are accused. Herein, a patient under amoxicillin-clavulanate therapy is presented who was diagnosed clinically as AGEP according to the scoring system by EuroSCAR group. As these reactions are known to emerge rarely emerge depending upon frequently used drugs, we have intended to draw attention to infections seen in childhood in the etiology of the rashes and drug reactions as well.

Key words: Acute generalized exanthematous pustulosis, amoxicillin- clavulanate, children, drug hypersensitivity

Alındığı tarih: 02.08.2016
Kabul tarihi: 23.09.2016

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Hikmet Tekin Nacaroğlu, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 34212-İstanbul
e-mail: tekin212@yahoo.com

GİRİŞ

Akut generalize ekzantematöz püstülozis (AGEP), sistemik ateşle birlikte, eritemli ve ödemli zemin üzerinde çok sayıda püstüler lezyonlarla seyreden ender görülen kutanöz reaksiyondur [(1)]. İlk kez 1980 yılında Beylot ve ark. [(2)] tarafından tanımlanan AGEP'in görülme sıklığı yıllık 1-5/milyondur [(3)]. Etiyolojisinde ilk sırada ilaçlar sıklıkla da antibiyotikler bildirilmekle birlikte viral ve bakteriyal enfeksiyonlar ile civaya karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları suçlanmaktadır [(1,4)]. Antibiyotikler içerisinde beta laktam grubu antibiyotikler (%22) ve makrolidler (%24) başta olmakla birlikte, tetrasiklinler, kinolonlar, aminoglikozidler ve sülfonamidler AGEP'e en sık neden olan ajanlar olarak bildirilmiştir. AGEP'e neden olan diğer ilaçlar arasında, metronidazol, nistatin, izoniazid, furosemid, diltiazem, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, kodein, deksametazon, karbamazepin ve fenitoin gibi antikonvülzan ilaçlar

belirtilmiştir. Etiyolojisinde enfeksiyon nedenleri arasında özellikle Parvovirüs B19, Coxsackie virüs B4, Epstein Barr virüsü, Sitomegalovirüs, Hepatit B virüsü gibi viral enfeksiyonlar ile Mycoplasma enfeksiyonları yer almaktadır [5-7].

Bu makalemizde çocukluk çağında sıklıkla kullanılan bir antibiyotik olan amoksisilin-klavulanat kullanımına bağlı olarak gelişen, tipik klinik bulgular ile prezente olan AGEP olgusu sunulmuştur.

OLGU

Yedi yaşında erkek hasta acil servisimize ateşle beraber gövde ve genital bölgede başlayan döküntü yakınması ile başvurdu. Öyküsünde iki gün önce öksürük ve burun akıntısı yakınması ile sağlık kurulusuna başvurduğu ve akut üst solunum yolu enfeksiyonu nedeni ile amoksisilin-klavunat tedavisi kullanmaya başladığı öğrenildi. Özgeçmişi ve soygeçmişinde özellik olmayan olgunun daha önce bilinen ilaç

Resim 1a-b. Eritemli zemin üzerinde foliküler olmayan, steril püstüller.

Tablo 1. EuroSCAR çalışma grubunun AGEP doğrulama skoru.

Morfoloji	
Püstül	
Tipik*	+2
Uyumlu**	+1
Yetersiz***	0
Eritem	
Tipik	+2
Uyumlu	+1
Yetersiz	0
Dağılım paterni	
Tipik	+2
Uyumlu	+1
Yetersiz	0
Postpüstüler deskuamasyon	
Evet	+1
Hayır/ Yetersiz	0
Seyir	
Mukozal tutulum	
Evet	-2
Hayır	0
Akut başlangıç (≤10 gün)	
Evet	0
Hayır	-4
İyileşme ≤15 gün	
Evet	0
Hayır	-4
Ateş ≥38°C	
Evet	+1
Hayır	0
Polimorfonükleer nötrofil ≥7,000/mm^3	
Evet	+1
Hayır	0
Histoloji	
• Diğer hastalıklar	-10
• Tanımlayıcı değil/histolojik incelemesi yok	0
• Polimorfonükleer nötrofil ekzositozu	+1
• Papiller ödemle birlikte subkorneal ve/veya intraepidermal non-spongiyoformyada başka türlü tanımlanmış püstüller ya da papiller ödem olmaksızın subkorneal ve/veya intraepidermal spongiyoformyada başka türlü tanımlanmış püstül varlığı	+2
• Papiller ödemle birlikte, spongiyoform subkorneal ve/veya intraepidermal püstüller	+3

**Tipik: Tipik morfoloji gösteren, **Uyumlu: Tipik olmayan fakat başka hastalık da düşündürmeyen, ***Yetersiz: Lezyonları değerlendirilemeyen. Yorumlama: ≤0: AGEP yok; 1-4: olası AGEP; 5-7: kuvvetle olası AGEP; 8-12: Kesin AGEP*

alerjisi ve dermatoz öyküsü yoktu. Hastanın fizik muayenesinde vücut ağırlığı 22 kg (25-50p), boy: 120 cm (25-50p) idi. Hastanın başvurusunda genel durumu iyi, bilinci açık, 38.5°C ateş dışında diğer vital bulguları stabildi. Fizik muayenesinde orofarenks hiperemik, tüm vücutta yaygın, özellikle gövde, ekstremiteler ve genital bölgesinde yoğunlaşmış eritemli zemin üzerinde çok sayıda foliküler olmayan püstüler lezyonlar mevcuttu (Resim 1a-b) Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Herhangi bir mukozal tutulum saptanmadı. Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin: 12.9 g/dl, Hct: %40, beyaz küre: 12.400/mm^3 (periferik yaymasında %76 parçalı, %20 lenfosit, %4 monosit), trombosit: 327.000/mm^3, C-reaktif protein: 7.7 mg/dl olarak saptandı. Hastanın bakılan EBV, Hepatit A, B, C serolojisi negatif olarak saptandı. Boğaz kültüründe normal boğaz florası saptandı. European Study of Severe Cutaneous Adverse Reactions (EuroSCAR) çalışma grubunun AGEP doğrulama skoruna göre klinik olarak 9 puan alarak AGEP ile uyumlu değerlendirilen olgunun amoksisilin-klavulanat tedavisi kesildi (Tablo 1). Olguya cilt biyopsisi yapılması önerildi, ancak aile onam vermediği için yapılmadı. Antihistaminik ve topikal nemlendirici tedavisi başlandı. İzlemde ateş semptomları bir günde gerileyen olgunun, sonraki 3 gün içerisinde döküntüleri geriledi ve 1 hafta içinde lezyonların deskuamasyonla tamamen gerilediği gözlendi. Olgumuza klinik düzelme gözlendikten 6 hafta sonra amoksisilin-klavulanat ile yama testi yapılması planlandı, ancak ailenin onamı olmadığı için yapılmadı.

TARTIŞMA

Akut generalize ekzantematöz püstülozis ilk kez 1980 yılında Beylot ve ark. [2] tarafından jeneralize püstüler psöriazise çok benzeyen ancak sıklıkla ilaçlara bağlı olarak gelişen farklı bir püstüler ilaç erupsiyonu olarak tanımlanmıştır. Etiyolojisinde olguların %90'nında ilaç kullanım öyküsü mevcuttur [1,2]. Klinik bulgular süpheli ilaç kullanımı sonrası genellikle ilk 24 saat içinde başlar, ancak bazı olgularda klinik bulguların çıkması 3 haftaya kadar uzayabilir. AGEP'in patogenezi tam olarak anlaşılmamakla birlikte yardımcı T hücreleri tarafından salınan sitokinlerin ve ilaca ya da enfeksiyona bağlı antijen-antikor komplekslerinin deride birikimi suçlanmaktadır [5-8]. Klinik olarak AGEP akut başlangıçlı, ateş ile beraber ödemli ve kaşıntılı, eritemli yüzeyden kabaran, birleşmeler gösteren ve geniş bir yayılım yapan, foliküler olmayan, 5 mm'den küçük çok sayıda steril püstüllerin, yüz ile beraber parmak aralarından başlayarak hızla saatler içerisinde gövdeye yayılması ile karakterizedir [4]. Otuz sekiz derecenin üzerinde olan ateş genelde vardır ve olguların %80'ninde 7000mm^3 üzerinde olan nötrofili görülür. Püstüller birkaç gün içerisinde deskumasyonlar ile kendiliğinden düzelirler. Reaksiyonlar on beş günden az bir süre içinde kendini sınırlar [8]. Olgumuzda ilaç alımını takiben iki gün içerinsinde ortaya çıkan döküntüler gövdede ve ekstremitelerde dağılım göstermekteydi. Mukozal tutulum saptanmadı. İlaç alımının kesilmesiyle de lezyonlar gerileyerek deskuamasyonla iyileşti.

AGEP tanısı hastanın öyküsü ve klinik görünümle konur, histopatolojik bulgular tanıyı desteklemeye yardımcı olur. Histopatolojik incelemelerde intraepidermal subkorneal spongiyoform püstüller saptanır. Papiller dermiste ödem, vaskülit, perivasküler eozinofil infiltrasyonu ve fokal keratinosit nekrozu gözlenen diğer bulgulardır [7,9,10]. Tanıda aynı zamanda çok uluslu farmako-epidemiyolojik olgu-kontrol çalışma grubu olan EuroSCAR grubunu tarafından oluşturulan AGEP tanı doğrulama skorlamasıda kullanılmaktadır [9,10]. AGEP tanısı için 8 ile 12 arasında alınan bir puan kesin tanı olarak belirtilmiştir (Tablo 1). Olgumuzda bu skorlama sistemine göre 9 puan alarak klinik olarak AGEP tanısı doğrulanmıştır. Olgumuzun ebeveynleri cilt biyopsisini kabul etmediği için histopatolojik inceleme yapılamamıştır.

Patogenezde tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonunun rol aldığı bilindiğinden, hastalığın ortaya çıkmasına neden olduğu düşünülen ilacın standart topikal preparatlarıyla veya sistemik formundan uygun şekilde hazırlanan topikal formu ile yama testi yapılabilir. Wolkestein ve ark. [11], Watsky [12] ve Beylot ve ark. [13]

AGEP olgularının yaklaşık olarak %50'sinde yama testi ile pozitif sonuç elde etmişlerdir. Ülkemizden Özmen ve ark.'nın [6] yaptıkları çalışmada, 6, 9, 11 ve 16 yaşındaki olgularda, sulbaktam-ampisilin, klindamisin, amikasin ve sefiksim kullanımı sonrası gelişen AGEP olguları bildirilmiş olup, bir olguda ampisilin ile yama testi pozitifliği göstermişlerdir. Olgumuza amoksisilin-klavulanat ile klinik düzelme gözlendikten 6 hafta sonra yama testi yapılması planlanmış ancak ailesi onam vermediği için yapılamamıştır.

AGEP'in özgül bir tedavisi bulunmamaktadır. Tedavi genellikle semptomlara yönelik olarak yapılmaktadır. Alta yatan nedenin ortadan kaldırılmasıyla ile birlikte spontan düzelme gözlenir. Genellikle lezyonun yaygınlığına ve hastanın genel durumuna göre sistemik antihistaminikler, topikal nemlendiriciler ve kortikosteroidli losyonlar tedavide yeterlidir [7-10]. Olgumuzda da ilaç tedavisi kesilerek topikal nemlendirici ve antihistaminik tedavisi uygulandı. Döküntüleri 2-3 içinde gerileyen olgunun lezyonları 1 haftanın sonunda deskuamasyonla kayboldu.

Sonuç olarak, ender olduğunu bildiğimiz bu reaksiyonların çocukluk çağında sık kullandığımız ilaçlara bağlı ortaya çıkması nedeniyle çocukluk döneminde görülen döküntülerin etiyolojisinde enfeksiyonlar kadar ilaç reaksiyonlarının da düşünülmesi gerektiği vurgulanmak istenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Chaabane A, Aouam K, Gassab L, Njim L, Boughattas NA. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) induced by cefotaxime. *Fundam Clin Pharmacol* 2010;24(4):429-32. https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2009.00794.x
2. Beylot C, Bioulac P, Doutre MS. Acute generalized exanthemat-ic pustuloses (four cases). *Ann Dermatol Venereol* 1980;107:37-48.
3. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (eds) Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2003: 625-7.
4. Roujeau JC1, Bioulac-Sage P, Bourseau C, Guillaume JC, Bernard P, Lok C, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol* 1991;127:1333-1338. https://doi.org/10.1001/archderm.1991.01680080069004
5. Belhadjali H, Mandhouj S, Moussa A, Njim L, Amri M, Zakhama A, et al. Mercury-induced acute generalized exanthematous pustulosis misdiagnosed as a drugrelated case. *Contact Dermatitis* 2008;59:52–4. https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2007.01306.x
6. Ozmen S, Misirlioglu ED, Gurkan A, Arda N, Bostanci I. Is acute generalized exanthematous pustulosis an uncommon condition in childhood? *Allergy* 2010;65(11):1490-2. https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02377.x
7. Nacaroglu HT, Celegen M, Ozek G, Umac O, Karkıner CSU, Yıldırım HT, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by ceftriaxone use. *Advances in Dermatology and Allergology/Postepy Dermatology Alergology* 2014;31(4):269-271. https://doi.org/10.5114/pdia.2014.40938
8. Halevy S, Kardaun SH, Davidovici B, Wechsler J; EuroSCAR and RegiSCAR study group. The spectrum of histopathological features in acute generalized exanthematous pustulosis: a study of 102 cases. *Br J Dermatol* 2010;163(6):1245-52. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09967.x
9. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)- a clinical reac-tion pattern. *J Cutan Pathol* 2001;28:113-9. https://doi.org/10.1034/j.1600-0560.2001.028003113.x
10. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavinck JN, Naldi L, et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol* 2007;157:989-996. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08156.x
11. Wolkenstein P, Chosidow O, Fléchet ML, Robbiola O, Paul M, Dumé L, et al. Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis* 1996;35:234-6. https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1996.tb02364.x
12. Watsky K.L. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by metronidazole: the role of patch testing. *Arch Dermatol* 1999;135:93-4. https://doi.org/10.1001/archderm.135.1.93
13. Beylot C, Doutre MS, Beylot-Barry M. Acute generalized exanthematous pustulosis. *Semin Cutan Med Surg* 1996;15:244-9. https://doi.org/10.1016/S1085-5629(96)80037-X

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2016; 6(3):219-222
doi:10.5222/buchd.2016.219

Olgu Sunumu

Laron sendromlu 5 olgu: Klinik ve moleküler değerlendirme

Five cases with Laron syndrome: Clinical and molecular evaluation

Özlem KORKMAZ[1], Merve TOSYALI[2], Afig BERDELİ[3], Damla GÖKŞEN[1], Şükran DARCAN[1]

[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, İzmir
[2]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir
[3]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Moleküler Tıp Laboratuvarı, İzmir

ÖZ

Laron sendromu, primer büyüme hormon direnci veya duyarsızlığı olarak tanımlanan bir hastalıktır. Bu çalışmada kliniğimizde izlenen Laron sendromu tanılı olguların klinik, laboratuvar ve "Büyüme Hormon Reseptor" gen mutasyonlarının değerlendirilmesi amaçlandı.
Beş (2 kız, 3 erkek) olgunun, tedavi öncesi boy SDS, yıllık büyüme hızları, büyüme hormonu, IGF-1, IGF-BP3 düzeyleri, tedavi başlama yaşı, tedavini etkinliğini belirlemek amacıyla tedavinin birinci, ikinci ve üçüncü yıllarında boy SDS ve yıllık büyüme hızı ölçümleri, hedeflenen ve kullanılabilen ilaç dozları (mg/kg/yıl) değerlendirildi. "Büyüme Hormon Reseptor" gen mutasyonları çalışıldı. Tanıda ortalama yaş 3,0±2,7 yıl, boy SDS -5,06±0,7, hedef boy SDS -0,72±0,95, tedavi öncesi yıllık büyüme hızı 3,5±1,7 cm idi. Laboratuvar incelemelerinde bazal büyüme hormonu tüm hastalarda 40 pg/ml üzerinde, bazal IGF-1 düzeyleri 9,7±9,9 ng/ml, IGF jenerasyon testine ortalama IGF yanıtı 10,7±9,8 ng/ml saptandı. İlaç temininde oluşan aksaklıklar nedeni ile rekombinant IGF-1 tedavisine başlama yaşı 4,06±2,6 idi. Yıllık uygulanan ilaç miktarlarının genel olarak hedeflenen düzeyin altında kaldığı saptandı. Olguların ortalama yıllık büyüme hızı tedavinin 1. yılında; 3,73 cm/yıl, 2. yılında 4,24 cm/yıl, 3. yılında 3,55 cm/yıl olarak bulundu. Olguların birinde "Büyüme Hormon Reseptor" geninde homozigot missense c.1630 A>C (p.I544L) mutasyon ve iki kardeşte c.1419 C>T (p.S473S) polimorfizmi, 1 olguda c.1681 C>A (p.P561T) homozigot mutasyonu, 1 olguda c.629 T>G (p.V210G) ve c.1567 A>C (p.I526L) bileşik heterozigot mutasyonu saptandı. Sonuç olarak, Laron sendrom'lu bu olgularda rekombinant IGF-1 tedavisine yeterli klinik yanıt olmadığı gösterildi.

Anahtar kelimeler: Laron sendromu, rekombinant insan IGF-1, büyüme hormonu

ABSTRACT

Laron Syndrome is defined as primary growth hormone resistance or insensitivity. Our aim is to discuss the clinical,laboratory findings and growth hormone receptor gene mutation analysis of the Laron Syndrome cases.
5 patients'(two girls, 3 boys) pretreatment height standard deviation score (SDS), annual growth rates, growth hormone, and IGF-1, IGFBP3 levels , age at initial treatment age, and also the height SDS, and annual growth rates, at first, second, and third years of the treatment, the doses of the targeted drugs which can be used were evaluated to find the effectiveness of the treatment.Growth hormone receptor gene mutations were evaluated. The mean age was 3.0±2.7 years, height SDS was -5.06±0.7 and target height SDS was -0.72±0.95. Pretreatment annual growth rate was 3.5±1.7 cm (1.8-6.0). Baseline growth hormone levels were over 40 pg/ml in all patients. Mean baseline IGF, mean IGF response to IGF generation test values were 9.7±9.9 ng/ml, and 10.7±9.8 ng/ml, respectively. Due to the difficulties to get the recombinant IGF treatmen, we could start the therapy at the mean age of 4.06±2.6 years. Usually the doses of the drugs used per year were under the targeted doses for the patients. The average annual growth rates were 3.73 cm/year, 4,24 cm/year, 3,55 cm/year, at 1st, second and third years, respectivelly. Growth hormone receptor gene analysis revealed homozygote missense c.1630 A>C(p.I544L) mutation in one patient and; c.1419 C>T(p.S473S) polymorphism in two siblings and c.1681 C>A(p.P561T) homozygous mutation in one patient, c.629 T>G(p.V210G) ve c.1567 A>C(p.I526L) compound heterozygous mutation in one patient. As a result, it has been demonstrated that cases with Laron syndrome patients do not give adequate clinical response to recombinant IGF treatment.

Key words: Laron syndrome, recombinant human IGF-1, growth hormone

Alındığı tarih: 27.06.2016
Kabul tarihi: 29.09.2016

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Özlem Korkmaz, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, Bornova-İzmir
e-mail: ozlem-korkmazz@hotmail.com

GİRİŞ

Laron sendromu, primer büyüme hormon direnci veya duyarsızlığı olarak tanımlanır. İlk olarak 1966 yılında İsrail kökenli üç kardeşte tanımlanmıştır [1]. Otozomal resesif veya otozomal dominant kalıtım paterni gösterebilir. Laron sendromu, büyüme hormonu (BH)-insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) aksındaki genetik defekt sonucunda ortaya çıkar. Moleküler defekt nonsense, missense, frameshift ya da splice site mutasyonlar sonucunda oluşabilir. BH-IGF-1 aksının normal büyümedeki rolü halen tartışmalıdır. BH Reseptör, STAT5B, PTPN11, IGF-1, IGFALS,IGF1R,BH1 gen mutasyon defektlerinin biyoinaktif BH ve anti-BH antikorlarına neden olduğu tanımlanmıştır [2]. Laron sendromlu olguların klinik karekteristik özellikleri şiddetli postnatal büyüme yetersizliği ile birlikte düşük serum IGF-1 düzeyi, normal veya artmış BH sekresyonu ve BH tedavisine yanıtsızlıktır. Olgularda serum IGF-bağlayıcı protein3 (IGF-BP3) düzeyi düşük olarak saptanır. IGF-1 jenerasyon testi tanıyı doğrulamada yardımcı bir testtir. Olguların doğum ağırlıkları sıklıkla normal veya normale yakındır, ancak doğum boyları hafifçe geridir. Yenidoğan döneminde ısrarlı hipoglisemi görülebilir. Postnatal dönemde şiddetli büyüme yetersizliği görülür. Etkilenen olgularda frontal bossing, hipoplastik burun kökü, küçük yüz, mavi sklera, diş gelişiminde gecikme, ince ses, uyku bozuklukları, obezite, gecikmiş puberte görülebilir [3]. Laron sendromlu olgular IGF-1 tedavisine yanıt verirler. Tedavide rekombinant insan IGF-1 (rh-IGF-1) kullanılır [4]. Ancak tedaviye yanıt oranları değişkendir ve BH eksikliği olan olgularda BH tedavisine alınan yanıt kadar etkili olamamaktadır. Bu çalışmada, kliniğimizde izlenen Laron sendromlu olguların klinik, laboratuvar ve büyüme hormonu reseptör (BHR) gen mutasyonlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

OLGULAR

Çalışmaya 5 olgu (2 kız, 3 erkek) alınmıştır. Bu olguların tedavi öncesi boy SDS'leri, yıllık büyüme hızları, BH, IGF-1, IGFBP3 düzeyleri ve tedavi başlangıç yaşları değerlendirilmiştir. rh-IGF-1 tedavisi başlandıktan sonra tedavinin etkinliğini belirlemek amacıyla tedavinin 1., 2. ve 3. yıllarında olguların boy SDS ve yıllık büyüme hızı ölçümleri, hedeflenen ve kullanılabilen ilaç dozları (mg/kg/yıl) değerlendirilmiştir. Bu süreç içerisinde olguların BHR gen mutasyonları çalışılmıştır. Tanıda ortalama yaş 3,0±2,7 yıl (0.89-7.5 yaş), boy SDS -5,06±0,7 (-6.47-4.38), hedef boy SDS -0.72±0.95, tedavi öncesi yıllık büyüme hızı 3,5±1,7 cm (1.8-6.0 cm) idi. Olguların laboratuvar incelemelerinde bazal BH tüm hastalarda 40pg/ml üzerinde, bazal IGF-1 düzeyleri 9,7±9,9 ng/ml, IGF jenerasyon testine ortalama IGF yanıtı 10,7±9.8 ng/ml saptanmıştır. İlaç temininde oluşan aksaklıklar nedeni ile rh- IGF-1 tedavisine başlama yaşı 4,06±2,6 olup, hedeflenen ilaç kullanım miktarları ile kullanılan ilaç miktarları arasında fark, birinci yıl ortalama 5,4±3,8 mg/kg/yıl, ikinci yıl 8,8±6,7 mg/kg/yıl olup, yıllık uygulanan ilaç miktarları genel olarak hedeflenen düzeyin altında kalmıştır. Olguların ortalama yıllık büyüme hızı tedavinin 1. yılında; 3,73 cm/yıl, 2. yılında 4,24 cm/yıl, 3. yılında 3,55 cm/yıl

Tablo 1. Laron sendromlu olguların tedavi ile yıllık büyüme hızı değişimleri ve genetik analiz sonuçları.

	Cinsiyet	Takvim yaşı	Kemik yaşı	Tedavi başlangıç boy SDS	Birinci yıl boy SDS	Birinci yıl YBH (cm/yıl)	İkinci yıl boy SDS	İkinci yıl YBH (cm/yıl)	Üçüncü yıl boy SDS	Üçüncü yıl YBH (cm/yıl)	Genetik analiz
Hasta 1	Kız	4,98	3,5	-4,04	-4,72	3,7	-4,38	6,4	-4,20	5,5	p.V210G p.I526L
Hasta 2	Kız	11,52	6 yaş 10 ay	-4,94	-5,13	4,4	-5,59	4,9	-5,93	3,78	p.P561T
Hasta 3	Erkek	4,91	3	-5,43	-5,05	3,12	-5,45	2,4	-6,03	3,52	p.S473S
Hasta 4	Erkek	7,93	5	-5,65	-5,49	5,45	-5,97	4,39	-6,3	3,67	p.S473S
Hasta 5	Erkek	4,23	3	-7,75	-6,75	2,02	-6,76	3,15	-6,62	1,29	p.I544L

olarak bulunmuştur. Olguların birinde BHR geninde homozigot missense c.1630 A>C (p.I544L) mutasyon ve iki kardeşte c.1419 C>T (p.S473S) polimorfizmi, 1 olguda c.1681 C>A (p.P561T) homozigot mutasyonu, 1 olguda c.629 T>G (p.V210G) ve c.1567 A>C (p.I526L) bileşik heterozigot mutasyonu saptanmıştır (Tablo 1).

TARTIŞMA

Laron sendromu ender görülen bir hastalıktır ve tipik klinik bulgular ile birlikte artmış veya normal BH, düşük IGF-1, IGFBP3 düzeyi ile BH tedavisine yanıtsızlık ile karekterizedir [3]. Laron sendromunda tek tedavi yöntemi rh-IGF-1 tedavisidir. 1990 yılından beri rh-IGF-1 terapisi ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır ve rh-IGF-1 (Mecasermin-Increlex) 2005 yılında US FDA tarafından onaylanmıştır [5]. Yapılan çalışmalarda, tedaviye en iyi yanıtın ilk 1 yılda olduğu gösterilmiştir. Avrupa ve Güney Amerika'da yapılan çalışmalarda, bazale göre büyüme hızının 4.3 cm/yıl ile 5.6 cm/yıl arasında artış gösterdiği saptanmıştır [6,7]. İsrail'de yapılan bir çalışmada ise, ilk 1 yıl büyüme hızı 3.6 cm/yıl olarak bulunmuştur [8]. Yine Amerika'da yapılan bir diğer çalışmada, tedavinin ilk 1 yılında büyüme hızının tedavi öncesinde 2.8 cm/yıl iken, tedavi sonrasında 8 cm/yıla artış gösterdiği saptanmıştır. Olgular arasında yüksek doz (en düşük 100 mcg/kg) tedavi alanlarda büyüme hızı 8.7 cm/yıl olarak bulunmuştur. Tedavinin 2. yılında büyüme hızında büyük oranda azalma gözlenmiştir [7]. Yapılan diğer bir çalışmada, 200 mcg/kg/gün rh-IGF1 ile büyüme hızı 3 cm/yıl iken, 400 mcg/kg/g ile büyüme hızının 6.3 cm/yıla ulaştığı gösterilmiştir [9]. Çalışmamızda, olguların ortalama yıllık büyüme hızı tedavi öncesinde 2,4 cm/yıl iken, tedavinin 1. yıl 3,73 cm/yıl, 2. yılında 4,24 cm/yıl, 3. yılında 3,55 cm/yıl olarak bulunmuştur. Rh-IGF1 tedavisi tedavi başlangıcında 40 mcg/kg olarak başlanmış olup, klinik yanıta göre doz 120 mcg/kg'a kadar çıkılmıştır. Yapılan çalışmalarda, tedavi dozu farklı çalışmalarda 40-120 mcg/kg arasında değişmektedir. Tedaviye yanıtta kötü uyum ve sonuç olarak uygulamadaki aksaklıkların tedavi sonuçlarını negatif yönde etkilediği gösterilmiştir [10]. Olgularımızda ilaç temininde oluşan aksaklıklar nedeniyle rh-IGF-1 tedavisine başlama yaşı 4,06±2,6 olup hedeflenen ilaç kullanım miktarları ile kullanılan ilaç miktarları arasındaki fark, 1. yıl ortalama 5,4±3,8 mg/kg/yıl, 2. yıl 8,8±6,7 mg/kg/yıl olup yıllık uygulanan ilaç miktarları genel olarak hedeflenen düzeyin altında kalmıştır. Erken dönemde yani küçük yaş grubunda tedaviye başlananlarda büyüme hızının daha iyi olduğu gösterilmiştir [6]. Yapılan bir çalışmada rh-IGF-1 tedavisi başlanan Laron sendromlu olguların tedavi öncesinde boy SDS'leri -6,5-7,5 arasında ve ortalama 5 yıllık tedavi sonrasında Δ boy SDS'leri ortalama 1,5 ve tedaviye 5 yaşından önce başlanan ve yaklaşık 6 yıl tedavi alan olgularda Δ boy SDS 2.7 olarak bulunmuştur [6,11].

1966'dan beri tüm dünyada 250'den fazla genetik büyüme hormonu duyarsızlığı tanımlanmıştır. Bu olguların çoğu Akdeniz, Ortadoğu ve Ekvator bölgesindedir [12]. Moleküler defektler ile etnik gruplar arasında ilişki tanımlanmıştır [13]. Günümüzde 70'ten fazla BHR mutasyonu ortaya çıkarılmıştır. Bu mutasyonlar delesyon, missense, nonsense ya da splice mutasyonlarını içeren nokta mutasyonları şeklinde olabilir [14]. Laron sendromlu olguların büyük bir kısmı BHR gen mutasyonuna sahipken, az bir kısım olguda BHR gen delesyonu saptanmıştır [15,16]. Yapılan bir çalışmada, 28 farklı BHR gen mutasyonunun saptandığı Laron sendromlu olguların 7'sinde nonsense mutasyon, 3'ünde frameshift mutasyon, 7'sinde splice defekt, 10 olguda missense mutasyon, 1 olguda ekzon delesyonu saptanmıştır. Bu mutasyonlar büyük oranda reseptörlerin ekstrasellüler bölgesinde lokalize bulunmuş ve bu olguların %25'inden fazlasında ekzon 4 mutasyonu saptanmıştır. Bu nedenle mutasyon taramasında ekzon 4 ilk değerlendirilmesi gereken BHR geni olarak gösterilmiştir [16]. Klinik fenotip mutasyonlara göre değişen derecelerde şiddetli veya orta derecede büyüme yetersizliği olarak ortaya çıkabilir. Hafif fenotipli Laron sendromlu olgularda heterozigot BHR mutasyonu saptanabilir [17]. BHR mutasyonları daha çok ekstrasellüler bölgede ekson 4, 5, 6'da yoğunlaşmışlardır, 8., 9. ve 10. ekzondaki

mutasyonlar enderdir. Olguların çoğu otozomal resesif mekanizmalarla ya da compound heterozigot defektlerlerle ortaya çıkarken, otozomal dominant kalıtım enderdir [18]. Çalışmamızda, olguların birinde BHR geninde homozigot missense C.1630 A>C (p.I544L) mutasyonu ve iki kardeşte c.1419 C>T (p.S473S) polimorfizmi, 1 olguda c.1681 C>A (p. P561T) homozigot mutasyonu, 1 olguda c.629 T>G (p.V210G) ve c.1567 A>C (p.I526L) bileşik heterozigot mutasyonu saptanmıştır.

Sonuç olarak, Laron sendromunda tedaviye yanıt, tedavi dozu, tedavi başlangıç yaşı, tedavi başlangıcındaki boy ve tedaviye uyumun düzgün olması gibi faktörlere bağlı olarak değişebilmektedir. Bu çalışma ile Laron sendromlu olgularımızda, rh-IGF tedavisine yeterli klinik yanıt olmadığı gösterilmiştir. Özellikle tedaviye kötü uyum ve ilaç temininde oluşan aksaklıklar nedeniyle tedaviye ara verilmesinin klinik yanıtı negatif yönde etkilediği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Laron Z, Pertzelan A, Mannheimer S. Genetic pituitary dwarfism with high serum concentation of growth hormone-a new inborn error of metabolism? *Isr J Med Sci* 1966;2:152-155.
2. Sobrier ML, Dastot F, Duquesnoy P, et al. Nine novel growth hormone receptor gene mutations in patients with Laron syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:435-437. https://doi.org/10.1210/jc.82.2.435
3. Laron Z. Laron syndrome (primary growth hormone resistance or insensitivity): The personal experience 1958-2003. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1031-1044. https://doi.org/10.1210/jc.2003-031033
4. Chernausek SD, Backeljauw PF, Frane J, et al. Long-term treatment with recombinant insulin-like growth factor (IGF)-I in children with severe IGF-I deficiency due to growth hormone insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:902-910. https://doi.org/10.1210/jc.2006-1610
5. Rosenbloom AL. Mecasermin (Recombinant Human Insulin-like Growth Factor I). *Adv Ther* 2009;26(1):40-54. https://doi.org/10.1007/s12325-008-0136-5
6. Ranke MB, Savage MO, Chatelain PG, et al. Long-term treatment of growth hormone insensitivity syndrome with IGF-I. Results of the European Multicentre Study. The Working Group on Growth Hormone Insensitivity Syndromes. *Horm Res* 1999;51:128-134.
7. Chernausek SD, Backeljauw PF, Frane J, et al. Long-term treatment with recombinant insulin-like growth factor (IGF)-I in children with severe IGF-I deficiency due to growth hormone insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:902-910. https://doi.org/10.1210/jc.2006-1610
8. Laron Z, Anin S, Klipper-Aurbach Y, Klinger B. Effects of insulin-like growth factor on linear growth, head circumference, and body fat in patients with Laron-type dwarfism. *Lancet* 1992;339(8804):1258-1261. https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)91594-X
9. Camacho-Hubner C, Underwood LE, Yordam N, et al. Once daily rhIGF-1/rhIGFBP-3 treatment improves growth in children with severe primary IGF-1 deficiency: results of a multicenter clinical trial [abstract]. Endocrine Society's Annual Meeting; June 27; Boston, MA. 2006.
10. Guevara-Aguirre J, Rosenbloom AL, Vasconez O, et al. Two-year treatment of growth hormone (GH) receptor deficiency with recombinant insulin-like growth factor I in 22 children: comparison of two dosage levels and to GH-treated GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(2):629-633. https://doi.org/10.1210/jc.82.2.629
11. Backeljauw PF, Underwood L & the GHIS Collaborative Group.Therapy for 6.5-7.5 years with recombinant insulin-like growth factor I in children with growth hormone insensitivity syndrome: a clinical research center study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001;86:1504-1510. https://doi.org/10.1210/jc.86.4.1504
12. Lowe Jr WL, Roberts Jr CT, Lasky SR, LeRoith D. Differential expression of alternative 5' untranslated regions in mRNAs encoding rat insulin-like growth factor I. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:8946-8950. https://doi.org/10.1073/pnas.84.24.8946
13. Shevah O, Rubinstein M, Laron Z. Molecular defects of the growth hormone receptor gene, including a new mutation, in Laron syndrome patients in Israel: relationship between defects and ethnic groups.
14. Diniz ET, Jorge AA, Arnhold IJ, et al. Novel missense mutation (pY113X) in the human growth hormone receptor gene in a Brazilian patient with Laron syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008;52:1264-1271. https://doi.org/10.1590/S0004-27302008000800010
15. Amselem S, Sobrier ML, Dastot F, et al. Molecular basis of inherited growth hormone resistance in childhood. *Baillie res Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996;10:353-369. https://doi.org/10.1016/S0950-351X(96)80485-X
16. Amselem S, Sobrier ML, Dastot F, et al. Molecular basis of inherited growth hormone resistance in childhood. *Baillie res Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996;10:353-369. https://doi.org/10.1016/S0950-351X(96)80485-X
17. Ayling RM, Ross R, Towner P, et al. A dominant-negative mutation of the growth hormone receptor causes familial short stature. *Nat Genet* 1997;16:13-14. https://doi.org/10.1038/ng0597-13
18. Fang P, Riedl S, Amselem S, et al. Primary growth hormone (GH) insensitivity and insulin-like growth factor deficiency caused by novel compound heterozygous mutations of the GH receptor gene: genetic and functional studies of simple and compound heterozygous states. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2223-2231. https://doi.org/10.1210/jc.2006-2624

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2016; 6(3):223-226
doi:10.5222/buchd.2016.223

Olgu Sunumu

Ender görülen inflamatuvar bir hastalık: Cogan sendromu

A rarerely seen inflammatory disease: Cogan's syndrome

Fatih KARAASLAN[1], Seyit Ahmet GÜRAKAN[1], Sibel KALÇIN[1], Betül GEMİCİ KARAASLAN[2]

[1]Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul
[2]Çatalca Devlet Hastanesi, Çocuk Hastalıkları, İstanbul

ÖZ

Cogan sendromu, ender görülen, nedeni bilinmeyen, özellikle görme ve işitmeyi etkileyen inflamatuvar bir hastalıktır. İnterstisyel keratit ve işitme kaybı bulguları ile karakterize olup, orta ve büyük damarları etkileyen vaskülitler tabloya eşlik edebilir. Bu olgu sunumunda, kliniğimize görme ve işitme yakınmaları ile başvurmuş ve Cogan sendromu tanısı almış 14 yaşında bir erkek hasta sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Cogan sendromu, sensorinöral işitme kaybı, interstisyel keratit, vestibuler disfonksiyon

ABSTRACT

Cogan's syndrome is a rarely seen inflammatory disease with an unknown etiology which affects vision and hearing. It is characterized by findings of keratitis and hearing loss. Medium and large vessel vasculitis may accompany the disease. In the present case, a 14-year-old male was applied to our clinic with vision and hearing loss and consequently diagnosed as Cogan's syndrome.

Key words: Cogan syndrome, sensorineural hearing loss, interstitial keratitis, vestibular dysfunction

Alındığı tarih: 26.07.2016
Kabul tarihi: 28.09.2016

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Fatih Karaaslan, Merkez Mahallesi, Çukurçeşme Caddesi No:51, Özel GOP Hastanesi, Gaziosmanpaşa-İstanbul
e-mail: fth.karaaslan@yahoo.com

GİRİŞ

Cogan sendromu ilk defa 1945 yılında oftalmolog Dr. David Glendenning Cogan tarafından tanımlanmıştır. Cogan sendromu bilateral non-sfilitik interstisyel keratit ve meniere hastalığını taklit eden, bilateral vestibuler ve akustik disfonksiyon ile seyreden otoimmün bir hastalıktır. İnterstisyel keratit genellikle ani başlangıçlı olup, gözde sulanma, ağrı, kızarıklık ve fotofobi ile seyrederken, işitme ile ilgili bulgular genellikle işitmede azalma, vertigo ve tinnitus şeklinde seyreder. Bulgular bilateral ve ilerleyicidir [(1-4)]. Hastalık genellikle genç erişkinlerde ortaya çıkar. Her iki cinste eşit sıklıkta görülür. Etiyolojide Borrelia ve Klamidya enfeksiyonlarının rol oynadığı düşünülmektedir fakat kesin olarak kanıtlanamamıştır. Hastalığa sistemik vaskülit eşlik edebilir ve özellikle de aort tutulumu sık görülür. Erken dönemde verilen steroid tedavisi göz bulgularını ve işitme kaybını önemli ölçüde azalttığından erken tanı ve tedavi oldukça önemlidir [(5,6)].

OLGU

On dört yaşında erkek hasta, Eylül 2015'te kliniğimize gözlerde yanma, kızarıklık ve işitme kaybı yakınmaları ile başvurdu. Yaklaşık iki hafta önce başlayan yakınmalar nedeni ile çeşitli antibiyotik ve steroid içeren göz damlaları kullanan fakat bulguları gerilemeyen hasta, yaklaşık bir hafta önce başlayan ve giderek ilerleyen işitme kaybının da olması nedeniyle dış merkezden kliniğimize yönlendirildi. Başvuru sırasında hastanın genel durumu iyi, cilt muayenesi doğal, solunum sistemi, kardiyovasküler

sistem ve sindirim sistemi muayenesi doğaldı. Meningeal irritasyon bulguları yoktu. Daha önce bu tarz yakınmaları olmayan hastanın herhangi bir hastalık ve ilaç kullanımı öyküsü de yoktu. Hasta ileri tetkik ve tedavi amaçlı servisimize yatırıldı. Rutin tetkikleri alınıp, göz ve kulak-burun-boğaz bölümlerine konsülte edildi. Hastada interstisyel keratit, üveit ve sensörinöral işitme kaybı tespit edildi. Tetkiklerinde WBC:14.200/mm^3 (%70 nötrofil hakimiyetinde), Hemoglobin:10 g/dl (12-16 g/dl), Platelet:334.000/mm^3, Sedimentasyon:98 mm/saat, CRP:38 mg/dl (0-6 mg/dl) saptandı. Otoimmün hastalık ve enfeksiyon açısından hastadan ASO, RF, ANA, c-ANCA, p-ANCA, Anti-ds DNA, ASMA, CD3, CD4, CD7, CD8, CD19, C4, IgA, IgG, IgM, Toxoplazma IgM-IgG, Anti HİV, HSV IgM-IgG, CMV IgM-IgG, EBV IgM-IgG, Borelia IgM-IgG ve hepatit markerları istendi. ASO: 400 U/ml, ANA(+) saptandı. Diğer test sonuçları normal bulundu. Hastaya çekilen PA akciğer grafisi, tüm batın ultrasonu, EKO, kranial MR, kranial ve boyun MR anjiyografi de patoloji saptanmadı. Hastada sensorinöral işitme kabına yol açabilecek nedenler arasında travma, ilaç kullanımı ve aşırı gürültüye maruziyet öyküsü olmaması, yapılan tetkiklerinde, görüntüleme yöntemleri ve fizik muayenesinde işitme kaybına yol açabilecek diğer tümöral ve menenjit gibi enfeksiyon bulgularının tespit edilmemesi ve işitme kaybına eşzamanlı interstisyel keratitin de eşlik etmesi üzerine bu ön planda Cogan sendromu düşünüldü. Hastaya 1,5 mg/kg'dan sistemik steroid tedavisi (prednizolon), göz bulguları için de antibiyotik ve steroid içereren göz damlaları başlandı. Yaklaşık on günlük tedavi sonrası göz bulguları belirgin gerileyen fakat işitme kaybında gerileme olmayan hastanın tedavisi prednizolon 1000 mg/gün (3 gün boyunca) ve metotrexat 20 mg/hafta olarak yeniden düzenlendi. Bir aylık prednizolon ve metotrexat tedavisinin sonunda göz bulguları tamamen düzelen hastanın işitme kaybının da belirgin düzeldiği fakat tamamen iyileşmediği tespit edildi. Romatoloji kontrolünde hastanın prednizolon tedavisi iki ay daha devam edilip azaltılarak kesildi. Metotrexat tedavisinin ise haftada bir gün 20 mg oral olacak şekilde bir yıl daha devam etmesi planlanarak hasta taburcu edildi.

TARTIŞMA

Cogan sendromu oldukça ender görülen işitme-denge bozuklukları nedenlerinden birisidir. Bazı olgularda ataklar şeklinde seyrederken, bazı olgularda ise hızlı ve gürültülü bir başlangıç sonrası aylar süren progresif bir dönemle seyreder. Hastalık, tipik olarak vertigo ataklarının eşlik ettiği sensorinöral işitme kaybı ve gözde non-sfilitik interstisyel keratit ile seyrederken, daha ender olarak görülen atipik Cogan sendromu ise gözde keratit dışında sklerit, episklerit, papilödem, retinal hemorajiler ve vitritis ile de karakterize olabilir. Ayrıca tipik formdan faklı olarak atipik Cogan Sendromunda romatoid artrit, crohn hastalığı, ülseratif kolit gibi diğer sistemik inflamatuvar hastalıklar daha sık görülür [1,2,3,7]. Cogan sendromunda işitme-denge bozuklukları genellikle göz bulguları ortaya çıktıktan sonraki 2 yıl içinde görülür [3,8].

Cogan sendromunun otoimmün kaynaklı olduğu; iç kulak, kornea ve endotel epiteline karşı oluşan antikorların klinik tabloya yol açtığı düşünülmektedir [9,10]. Casoli ve Tumati'nin [11] Sjögren sendromu nedeni ile takip ettikleri bir hastada IgG ve IgM antifosfolipit antikorları yüksek bulunmuş ve hastada 6 yıl sonra Cogan sendromu gelişmiştir.

Yapılan temporal kemik incelemelerinde erken dönemde spiral ligamanda plazma hücreleri ve lenfosit infiltrayonu tespit edilmiştir. Ayrıca corti organında dejenerasyon, endolenfatik hidrops ve vestibuler sinirlerde demiyelinizasyon saptanmıştır. Geç dönemde ise endolenfatik hidropsun daha da ağırlaştığı ve yeni kemik oluşumları tespit edilmiştir. Endolenfatik hidrops işitme kaybının temel nedenidir. Eğer tedaviye erken dönemde başlanmazsa koklea ossifiye olabilir ve geri dönüşümsüz işitme kaybı gelişebilir. Hastalığın ilerleyen döneminde vestibüler semptomlar düzelirken, genellikle her iki tarafta işitme azalır ve tipik Cogan sendromunda %54, atipik formda ise %37 sensorinöral işitme kaybı gelişebilir [12,13].

Cogan sendromunda göz bulguları genellikle ağrı, kızarıklık, sulanma, fotofobi şeklinde seyreder. Yapılan çalışmalarda, hastalarda %72 sıklıkta interstisyel keratit, %34 sıklıkta konjonktivit, %32 sıklıkta iridosiklit geliştiği tespit edilmiştir. Bulgular adenoviral veya klamidyal keratit ile karışabilmekte olup, özellikle hastalarda işitme ve denge kaybı bulguları yoksa ayırıcı tanıda viral keratitler düşünülmelidir. Korneadaki lezyonlar erken topikal steroid tedavisine iyi yanıt verir. Korneal lezyonlar erken tedavi edilmezse daha sonra neovaskülarizasyonla birlikte granüler infiltratlara dönüşür, skar ve vaskülarizasyon sonucu kornea matlaşır ve görme keskinliği azalır. Tedaviye erken dönemde başlanırsa bu komplikasyonlar ender olarak ortaya çıkar ve hastaların yalnızca %5'inde görme kaybı gelişir [5,6].

Cogan sendromunda hastaların %15'inde vaskülit görülür ve aortit, büyük damar vasküliti (takayasu benzeri), orta çaplı arterit (poliarterit benzeri) veya diğer vaskülitik sendromlar tabloya eşlik edebilir. Histopatolojik olarak damar duvarında nötrofil ve lenfosit infiltrasyonları, intimal proliferasyon ve fibrinoid nekroz mevcuttur. En sık büyük damar vasküliti görülür. Nörolojik tutulum enderdir. Hastalarda kutanöz vaskülite bağlı purpura, ürtiker veya nodüller görülebilir [5,14].

Tedaviye olabildiğince erken başlanması ilerleyici işitme kaybının, vestibüler disfonksiyonun, irreversible görme bozukluklarının ve kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesi açısından çok önemlidir [15]. İnterstisyel keratit tedavisinde topikal kortikosteroidler kullanılır ve genellikle bir hafta içerisinde göz bulguları düzelir. Ender olarak ilerleyici veya görme bozukluğuna neden olan arka segment tutulumunda sistemik kortikosteroid tedavisi uygulanır. Cogan sendromunun tedavisinde prednizolon 1-2 mg/kg/gün dozunda başlanır. Tedaviye 1-2 hafta içinde olumlu yanıt alınırsa 2-4 hafta devam edilir. Sonrasında 6-8 hafta daha gün aşırı tedaviye devam edilir ve 3-4 ayda tedavi azaltılarak sonlandırılır [5,16]. Steroid tedavisine 1-2 hafta içinde yanıt alınamazsa tedaviye siklofosfamid (1-2 mg/kg/gün) veya metotrexat (7,5-10 mg/kg/gün) ya da siklosporin (1-2 mg/kg/gün) gibi diğer immunsupressif ilaçlar eklenir. Hastalığa sistemik vaskülit eşlik ediyorsa yine prednizolon 1-2 mg/kg/gün dozda tek başına başlanır ve daha sonra yanıt durumuna göre yanına diğer immunsupresif ilaçlar eklenir [15]. Büyük damar tutulumunda siklosporin 3,5-5 mg/kg/gün, poliarteritte siklofosfamid 2 mg/kg/gün dozunda başlanır. Tedaviye 3-6 ay devam edildikten sonra idame olarak azotioprin veya metotreksat tedavisine geçildiğinde hastaların uzun süre remisyonda kaldıkları tespit edilmiştir [17].

Cogan sendromunda son yıllarda yeni tedavi seçenekleri olarak plazmaferez, TNF-alfa inhibitörleri (infliximab), rituximab, tocilizumab ve mikofenolat mofetil kullanılmaktadır. Özellikle de infliximab ve rituximabın hastalığın erken döneminde çok etkili olduğu ve immünsüpresiflere olan gereksinimi azalttığı gösterilmiştir [15].

SONUÇ

Cogan sendromu ender görülmesine rağmen, kalıcı işitme kayıplarına yol açabilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Erken tanı ve tedavi ile oluşabilecek komplikasyonların önlenebilmesi açısından görme ve işitme ile ilgili bulguların varlığında ayırıcı tanıda kesinlikle düşünülmeli ve klinik ile tanı konulduğu anda tedaviye hemen başlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Topal Ö, Karalezli A, Borazan M, Çelik ŞB, Erbek S, Özlüoğlu LN. Atipik cogan sendromu: Olgu sunumu. *Turk Arch Otolaryngol* 2013;51:30-3. https://doi.org/10.5152/tao.2013.07
2. Duriye D, Sevgi MS, Lucia Sobrin MD, George N. Papaliodis MD. Cogan syndrome with severe medium and large vessel vasculitis. *Digit J Ophthalmol* 2016;22:32-34.
3. Ying YL, Hirsch BE. Atypical Cogan's syndrome: a case report. *Am J Otolaryngol* 2010;31:279-82. https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2009.02.013
4. Cundiff J, Kansal S, Kumar A, Goldstein DA, Tessler HH. Cogan's sydrome: a cause of progressive hearing deafness. *Am J Otolaryngol* 2006;27:68-70. https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2005.07.006
5. St Clair EW and McCallum R. Cogan's syndrome. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen J, et al. (eds) Rheumatology, 4th edn. Philadelphia, Mosby, 2008; 1607-1615.
6. Kaya M, Erkanlı K, Kılınç F, Sar M, Bakır İ. Surgical Treatment in a Case Cogan's Sydrome complicated with

proximal Aortic vasculitis. *Annals of Thoracic Surgery* 2015;100:1465-1469. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.01.049
7. Grasland A, Pouchot J, Hachulla E, Blétry O, Papo T, Vincereux P. Study group for Cogan's syndrome. Typical and atypical Cogan's syndrome: 32 cases and review of the literature. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1007-15. https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh228
8. Ulubil A, Aslan İ, Tınaz M. Cogan Sendromu'na klinik yaklaşım: Olgu sunumu. *KBB ve BBC Derg* 2001;9:52-5.
9. Helmchen C, Arbusow V, Jager L, Strupp M, Stocker W, Schulz P. Cogan's syndrome: clinical significance of antibodies against the inner ear and cornea. *Acta Otolaryngol* 1999;119:528-36. https://doi.org/10.1080/00016489950180748
10. Espinoza GM, Prost A. Cogan's Syndrome and other ocular vasculitides. *Curr Rheumatol Rep* 2015;4:24. https://doi.org/10.1007/s11926-015-0499-y
11. Casoli P, Tumati B. Cogan's syndrome: a new possible complication of antiphospholipid antibodies. *Clin Rheumatol* 1995;14:197-8. https://doi.org/10.1007/BF02214943
12. Thomas HG. Case report. Clinical and radiological features of Cogan's syndromenon-syphilitic interstitial keratitis, audiovestibuler symptoms and systemic manifestations. *Clinical Radiology* 1992;45:418-21. https://doi.org/10.1016/S0009-9260(05)81006-2
13. Schuknecht HF, Nadol JB. Temporal bone pathology in a case of Cogan's syndrome. *Laryngoscope* 1994;104:1135-1142. https://doi.org/10.1288/00005537-199409000-00015
14. St. Clair EW, McCallum RM. Cogan's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:47-52. https://doi.org/10.1097/00002281-199901000-00008
15. Jancatova D, Zelenik K, Kominek P, Matousek P. Atypical Cogan's syndrome: a case report and summary of current treatment options. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2015;79:428-431. https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2014.12.028
16. McCallum RM. Cogan's syndrome. In: Franunfelder FT, Roy FH, eds. Current ocular therapy, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000; 161-163. https://doi.org/10.1201/b14012-35
17. Allen NB, Cox CC, Cobo M, et al. Use of immunosuppressive agents in the treatment of severe ocular and vascular manifestations of Cogan's syndrome. *Am J Med* 1990;88:296-301. https://doi.org/10.1016/0002-9343(90)90157-9

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2016; 6(3):227-230
doi:10.5222/buchd.2016.227

Olgu Sunumu

Toplum kökenli metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* absesi

Community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* abscess

Sümeyye BAYSAL[1], Mine DÜZGÖL[2], İlknur ÇAĞLAR[2], Ahu KARA[2], Yüce AYHAN[3], Nuri BAYRAM[2], İlker DEVRİM[2]

[1]İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Paediatri Bilim Dalı, İzmir
[2]İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeskiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir
[3]İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patholoji Bilim Dalı, İzmir

ÖZ

Toplum kökenli metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* enfeksiyonları, gün geçtikçe sıklığı artmakta olan enfeksiyonlar olup, en sık deri ve yumuşak doku enfeksiyonları olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu enfeksiyonlar, çocuklarda sıklıkla abse ve selülit şeklinde prezente olup, hastaların çoğunda risk faktörü olmadan enfeksiyona neden olmuştur. Toplum kökenli Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* enfeksiyonları için en önemli virulans faktörü penton valentine lökosidin sentezi kabul edilmektedir ve penton valentine lökosidin pozitif suşların doku nekrozu ve abse formasyonu ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Tedavisinde cerrahi drenaj ve/ve ya antibiyoterapi uygulanmaktadır. Bu makalede, literatür bilgilerinden yararlanılarak Toplum kökenli metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* bağlı deri enfeksiyonu olan bir olgu tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: toplum kökenli, abse, MRSA

ABSTRACT

The incidence of community-acquired Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* infections (MRSI) is increasing day by day and they most frequently confront us as skin and soft tissue infections. These infections in children frequently present themselves as abscesses and cellulitis and most patients have this infection without known risk factors. The most important virulence factor for the Community-acquired Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* infections is Penton Valentine Leukocidin synthesis and Penton Valentine Leukocidin positive strains are associated with tissue necrosis and abscess formation. In its treatment, surgical drainage and/or antibiotics are applied. In this article; a patient with skin infections caused by Community-acquired Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* was discussed by utilizing literature information.

Key words: Community-acquired, abscess, MRSA

Alındığı tarih: 23.08.2016
Kabul tarihi: 28.09.2016

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Mine Düzgöl, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Ünitesi, 35000-İzmir
e-mail: mineduzgol@gmail.com

GİRİŞ

Toplum kökenli metisilin dirençli *S.aureus* enfeksiyonları (TK-MRSA), gün geçtikçe sıklığı artmakta olan enfeksiyonlar olup, en sık deri ve yumuşak doku enfeksiyonları olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu enfeksiyonlar, çocuklarda sıklıkla abse ve selülit şeklinde prezente olup, hastaların çoğunda risk faktörü olmadan enfeksiyona neden olmuştur. TK-MRSA enfeksiyonları için en önemli virulans faktörü Penton Valentine Lökosidin (PVL) sentezi kabul edilmektedir ve PVL pozitif suşların doku nekrozu ve abse formasyonu ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Tedavisinde cerrahi drenaj ve/veya antibiyoterapi uygulanmaktadır. Bu makalede literatür bilgilerinden yararlanılarak TK-MRSA bağlı deri enfeksiyonu olan bir olgu tartışılmıştır.

OLGU

Yirmi iki aylık erkek olgu, beş gün önce başlayan karın bölgesinde fark edilen böcek ısırığı, sonrasında etrafında başlayan şişlik ve kızarıklık yakınması ile başvurdu. Beraberinde, lezyon yerinde akıntı ve ateş yüksekliği (ölçülmemiş) tarifleyen olgunun yapılan fizik muayenesinde umblikal bölge sol alt kısmında böcek ısırık izi ile uyumlu lezyon, 3x6 cm boyutlarında fluktuasyon veren mobil abse ile uyumlu görünüm saptandı (Figür 1).

Resim 1. Umblikal bölge sol alt kısmında böcek, 3x6 cm boyutlarında fluktuasyon veren mobil abse ile uyumlu görünüm.

Laboratuvar incelemesinde, hemoglobin: 9,9 g/dL, hematokrit: %31 beyaz kan hücresi: 15980x10^3/uL (%52,2 nötrofil, %36,4 lenfosit), trombosit: 362000x10^3/uL, C-reaktif protein: 2,41 mg/dL, aspartat amino transferaz: 33 IU/L, alanin amino transferaz: 14 IU/L, total bilirubin: 0,5 mg/dL, kan üre nitrojeni: 13 mg/dL, kreatinin: 0,5 mg/dL saptandı. Periferik yaymada atipik hücreye rastlanmadı.

Olguya ampirik olarak sülbaktam-ampisilin ve klindamisin tedavisi başlandı, kendiliğinden drene olan abse materyalinden kültür gönderildi.

Olgunun yapılan yüzeyel ultrasonografisinde, cilt ve ciltaltı yağlı dokuyu ilgilendiren alanda yağ doku ekojenitesinde artış ve ödem ile uyumlu sıvı uzanımları saptandı, ancak loküle abse açısından şüpheli sıvı birikimi saptanmadı. Olgunun abse kültüründe metisilin dirençli *S.aureus* üredi, antibiyogramında klindamisin dirençli olması üzerine klindamisin ve sulbaktam-ampisilin tedavisi kesilerek teikoplanin tedavisine başlandı. On dört gün intravenöz teikoplanin tedavisi alan olgunun abse formasyonunun gerilediği görüldü.

TARTIŞMA

İlk olarak 1960 yılında tanımlanan metisilin dirençli *S.aureus*, öncelikle nazokomiyal bakteri olarak tanımlanırken, günümüzde artan sıklıkla toplum kökenli olarak karşımıza çıkmaktadır [(1)].

Toplum kökenli metisilin dirençli *S.aureus*; en sık deri ve yumuşak doku enfeksiyonuna neden olmaktadır. Bu enfeksiyonlar ağırlıklı olarak çocuk , genç yetişkinler ve orta yaşlı yetişkinlerde görülmekte olup, olgular çoğunlukla erkek ve/veya siyah ırktandır [(2)]. Olgumuzun, 22 aylık erkek hasta olması beklenilen yaş aralığında olduğunu göstermektedir.

Bu enfeksiyonlar için, yakın zamanda hospitalizasyon öyküsü, başka bir hastaneden başvuru, evde bakım hizmeti alıyor olmak, intravenöz ilaç kullanımı, önceden antimikrobiyal ilaç kullanıyor olmak, diyabet, kronik deri hastalığı, malignensi, kardiyak ve pulmoner hastalık gibi altta yatan hastalığın olması gibi risk faktörleri yer almaktadır, ancak yapılan çalışmalarda hastaların büyük çoğunluğunda bir risk faktörü bulunamamıştır [(3)]. Ancak bu enfeksiyonların örümcek ısırığı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Aslında örümceğe bağlı bir lezyon olduğu kanıtlanmamış olup, lezyon bölgesindeki benzerlik nedeniyle ön planda bu şekilde düşünülmüştür [(4,5)]. Hastamızda da ön planda böcek ısırığı ile ilişkili olabilecek lezyon saptanmıştır.

Hastane kökenli MRSA enfeksiyonlarının aksine toplum kökenli MRSA suşlarında en önemli virulans faktörü Penton Valentine Lökosidin (PVL) sentezi kabul edilmektedir [(6-9)]. PVL pozitif suşların doku nekrozu ve abse formasyonu ile ilişkili olduğu gözlenmiştir [(7)]. Hastamızda bu çalışma yapılmamıştır.

TK-MRSA bağlı deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında en sık %50-75 oran ile abse, %25-50 sık-

lık ile selülit görülmektedir ve lezyonlar genellikle ekstremitelerde yer alır [2,10,11]. Abse ile seyreden olgularda sistemik bulgu olarak ateş yüksekliği ve lökositoz eşlik edebilir [2,10]. Hastamızda abse formasyonu gözlenmiş olup, beraberinde ateş ve kan sayımında lökositozu da mevcuttu.

Tedavide cerrahi drenaj ve/veya antibiyoterapi uygulanmaktadır. Abse ile seyreden enfeksiyonlarda yalnızca drenaj uygulanması sıklıkla tek başına yeterli bulunmuştur [2,13]. Yapılan randomize klinik çalışmalarda, cerrahi drenaj yapılan ve plasebo verilen olgular ile cerrahi drenaj yapılan ve sefaleksin tedavisi verilen hastalar karşılaştırıldığında, her ikisinde de (%85 üstü oranlarda) tam kür elde edilmiştir [12]. Abse boyutları ile cerrahi drenajın tedavideki başarısı arasındaki korelasyon tartışmalı olup, 5 cm üzerinde abse görülen çocuklarda antibiyoterapi olmadan cerrahi drenaj ile tedavi başarısızdır [13]. Hastamızda 3x6 cm boyutlarında abse mevcut olup, drenaj sonrası bulgularının gerilemediği gözlenmiş ve antibiyoterapiye devam edilmiştir.

TK-MRSA enfeksiyonlarında yıllardır uygulanan standart antibiyoterapi vankomisin tedavisi olsa da, FDA onaylı linezolid, daptomisin, tigesiklin, FDA araştırma fazında olan dalbavancin, telavancin, oritavancin ve seftobiprol de bu enfeksiyonda kullanımı olan antibiyotiklerdir. Elbette ki, trimetoprim sulfametaksazol, klindamisin ve uzun etkili tetrasiklinler kullanımı devam eden ancak yapılan çalışmalar ile tedavi başarısı tam olarak kanıtlanamamış antibiyotikler de tedavide yerini korumaktadır [1]. Klindamisin, HK-MRSA suşlarında yüksek direnç nedeniyle tercih edilmemektedir, ancak yapılan bazı çalışmalar TK-MRSA absesi olan çocuklarda etkili olduğu gösterilmiştir [9,14-16]. Hastamızda öncelikle ampisilin sülbaktam-klindamisin antibiyoterapileri uygulanmış olup, kültür sonucunda direnç görülmesi üzerine duyarlı olduğu teikoplanin tedavisine geçilmiştir.

Sonuç olarak, toplum kökenli MRSA nedenli deri enfeksiyonları yaş, cinsiyet ve risk faktörü gözetmeksizin gün geçtikçe sıklığı artan ve uygun tedavi seçimi ile kolaylıkla kür elde edilebilecek enfeksiyonlardır. Drenaj materyalinden gönderilecek kültür ve antibiyogramlar sayesinde tedavi başarısı sağlanmış olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Stryjewski ME, Chambers HF. Skin and soft-tissue infections caused by community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Clin Infect Dis* 2008;46:368-377. https://doi.org/10.1086/533593
2. Ruhe JJ, Smith N, Bradsher RW, Menon A. Community-onsetmethicillin resistant Staphylococcus aureus skin and soft-tissue infections: impact of antimicrobial therapy on outcome. *Clin Infect Dis* 2007;44:777-784. https://doi.org/10.1086/511872
3. Gorak EJ, Yamada SM, Brown JD. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus in hospitalized adults and children without known risk factors. *Clin Infect Dis* 1999;29(4):797-800. https://doi.org/10.1086/520437
4. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB et al. EMERGENCY ID Net Study Group. Methicillin-resistant S. aureus infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med* 2006;355(7):666-674. https://doi.org/10.1056/NEJMoa055356
5. Pagac BB, Reiland RW, Bolesh DT, Swanson DL. Skin lesions in barracks: consider community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection instead of spider bites. *Mil Med* 2006;171(9):830-832. https://doi.org/10.7205/MILMED.171.9.830
6. İlkay K. Deri ve yumuşak doku infeksiyonlarının sınıflandırılması ve etyolojisi. *Yoğun Bakım Dergisi* 2012;10(3):109-119.
7. Lina G, Piémont Y, Godail-Gamot F, Bes M, Peter MO, Gauduchon V. Involvement of Panton-Valentine leukocidin-producing Staphylococcus aureus in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis* 1999;29(5):1128-1132. https://doi.org/10.1086/313461
8. Fujisaki N, Nakao A, Okamoto A, et al. Clinical Feature: Community-acquired Pneumonia Caused by Panton-Valentine Leukocidin-positive Staphylococcus aureus. J intensive & Crit Care 2016.
9. Changchien CH, Chen SW, Chen YY, Chu C. Antibiotic susceptibility and genomic variations in Staphylococcus aureus associated with Skin and Soft Tissue Infection (SSTI) disease groups. *BMC Infect Dis* 2016;10(16):276. https://doi.org/10.1186/s12879-016-1630-z
10. Crum NF, Lee RU, Thornton SA, Stine OC, Wallace MR, Barrozo C et al. Fifteen-year study of the changing epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Am J Med* 2006;119(11):943-951. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.01.004
11. Kara A, Tezer H, Devrim I, Caglar M, Cengiz AB, Gür D, Secmeer G. Primary sternal osteomyelitis in a healthy child due to community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus and literature review. *Scand J Infect Dis* 2007;39(5):469-472. https://doi.org/10.1080/00365540601034808
12. Rajendran PM, Maurer T, Chambers HF, Harris H. Treatment of abscesses in the era of methicillin-resistant Staphylococcus aureus-are antibiotics necessary? Program and abstracts of

the 92nd Clinical Congress of the American College of Surgeons (Chicago) 2006.
13. Lee MC, Rios AM, Aten MF, Mejias A, Cavuoti D, McCracken GH Jr et al. Management and outcome of children with skin and soft tissue abscesses caused by community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(2):123-127. https://doi.org/10.1097/01.inf.0000109288.06912.21
14. Gorwitz RJ, Jernigan DB, Powers JH, Jernigan JA. Strategies for clinical managment of MRSA in the community: summary of an experts' meeting convened by the Centers for Disease Control and Prevention. Washington, DC:Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. 2006 March. (Accessed 28 June 2007) Participants in the Centers for Disease Control and Prevention-Convened Experts Meeting on Management of MRSA in the Community. Available at:http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/ar_mrsa_ca_04meeting.html.
15. Purcell K, Fergie J. Epidemic of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: a 14-year study at Driscoll Children's Hospital. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159(10):980-5. https://doi.org/10.1001/archpedi.159.10.980
16. Frank AL, Marcinak JF, Mangat PD, et al. Clindamycin treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:530-534. https://doi.org/10.1097/00006454-200206000-00010

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2016; 6(3):231-233
doi:10.5222/buchd.2016.231

Olgu Sunumu

Sağlıklı bebekte sitomegalovirüse bağlı gelişen ağır trombositopeni olgusu ve gansiklovir tedavisi

A case of severe thrombocytopenia developed due to cytomegalovirus and ganciclovir treatment in a healthy infant

Tolga İNCE[1], Saadet ÇELİK CENGİZ[2], Ali KANIK[2], Berrak SARIOĞLU[2]

[1]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sosyal Pediatri Bilim Dalı, İzmir
[2]Sağlık Bakanlığı Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İzmir

ÖZ

Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. Sağlıklı çocuklarda primer enfeksiyon çoğunlukla semptom vermeden kendine sonlanan bir durum ortaya çıkardığından, enfeksiyonun immünkompetan çocuklardaki belirti ve tedavisi ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Sağlıklı çocuklardaki CMV enfeksiyonlarında tedavide gansiklovir kullanımı halen tartışmalıdır ve yalnızca seçili olgularda uygulanır. Bu makalede öncesinde sağlıklı olan 52 günlük bir kız hastada gelişen ağır CMV enfeksiyonu olgusu sunulmuştur. Olgunun izleminde uzamış ateş ve derin trombositopenisi gelişmesi üzerine kısa süreli gansiklovir tedavisi başlanmış ve hızlı klinik yanıt alınmıştır. CMV enfeksiyonu immün yetmezliği olmayan çocuklarda çoğu zaman hafif geçmesine rağmen, olgular ağır klinik bulgular yönünden yakından izlenmeli ve gerekli durumlarda antiviral tedavi düşünülmelidir.

Anahtar kelimeler: Sitomegalovirüs, sağlıklı çocuk, gansiklovir, trombositopeni

ABSTRACT

Cytomegalovirus (CMV) infection is a common disease worldwide. While infection in immunocompetent individuals has traditionally been considered a benign and self-limited condition, a few studies have reported the clinical manifestations and treatment of CMV infection among immunocompetent patients. Ganciclovir treatment in children with cytomegalovirus infection is still controversial and it is used only in selected cases. We report here a case of a previously healthy 52-day-old girl who developed severe CMV disease with prolonged fever and profound thrombocytopenia. Short-term intravenous ganciclovir treatment was associated with immediate and sustained resolution of the symptoms as well as a sharp decrease of CMV viremia. Antiviral therapy should be considered in select cases of severe primary CMV infection in immunocompetent children.

Key words: Cytomegalovirus, healthy child, ganciclovir, thrombocytopenia

Alındığı tarih: 21.06.2016
Kabul tarihi: 09.10.2016

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Tolga İnce, Mithatpaşa Cad. No:1606, İnciraltı Yerleşkesi, Balçova-35340-İzmir
e-mail: drtince@gmail.com

GİRİŞ

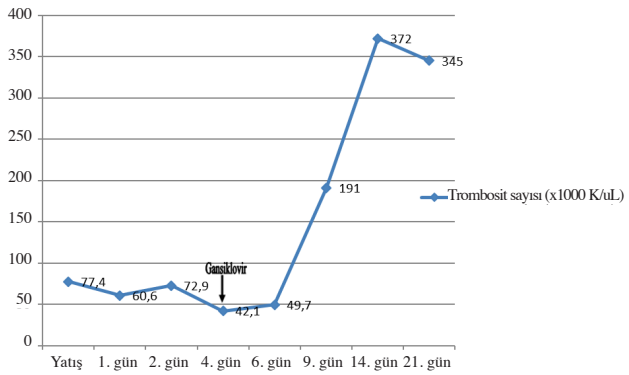
Sitomegalovirus (CMV), herpesvirus ailesinden çift zincirli DNA'ya sahip zarflı bir virüstür. Etken olduğu enfeksiyonlar tüm dünyada yaygın olarak görülmekte olup, sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda daha sıktır. Yapılan çalışmalarda, gelişmekte olan ülkelerde erişkin yaş grubunun yaklaşık %90-100'ü seropozitif bulunmuştur [1,2]. İnsan tükürük bezinde 1965 yılında izole edildikten sonra yalnızca konjenital enfeksiyonlarla ilişkisi olduğu düşünülen CMV'nin, organ transplantasyonu ve immünsüpresif tedavi alan çocuklar gibi immün sistem baskılanmasında da ciddi enfeksiyonlara neden olduğu saptanmıştır [1,3]. İmmün yetmezlikli hastalarda önemli bir mortalite ve morbidite nedeniyken, sağlıklı çocuklarda primer enfeksiyon çoğunlukla subklinik seyreden, tedavi gerektirmeyen kendi kendine sonla-

nan bir durumdur [4]. Bununla birlikte, sağlıklı çocuklarda gelişen ağır hastalıklar da bildirilmektedir ve özellikle üç ayın altında bu hastalara tedavi verilmesini öneren çalışmalar bulunmaktadır [5]. Bu makalede ciddi CMV enfeksiyonu sonucu ağır trombositopenisi gelişen ve gansiklovir ile tedavi edilen bir olgu sunulmaktadır.

OLGU

Otuz yaşında sağlıklı anneden, 39. gestasyonel haftada 3025 g doğan 52 günlük sağlıklı kız hastanın dış merkezde 5 gün süreyle ishal nedeniyle hastanede yatırılarak izlendiği, trombositopenisi ve anemisi gelişmesi üzerine hastanemize sevk edildiği öyküsünden öğrenildi. Özgeçmiş ve soygeçmiş öyküsünde ek özellik belirtilmedi. Olgunun kabulünde genel durumu kötü, vücut ağırlığı: 5200 g (50-75 persentil), boy: 56 cm (25-50 persentil) idi. Fizik muayenesinde ateş yüksekliği (38.6ºC), taşikardi (136/dk.) ve kutis marmaratus dışında diğer sistem bulguları normal bulundu. İlk yapılan laboratuvar incelemelerinde lökositoz (25300/μL), trombositopeni (77400/μL), anemi (hemoglobin: 7,94 g/dL) ve CRP yüksekliği (9,9 mg/L) saptanması nedeniyle sepsis ön tanısı düşünülerek ampisilin, sefotaksim, uygun sıvı ve destek tedavileri başlandı. Serum elektrolitleri ve karaciğer fonksiyon testleri normal olan, kan ve idrar kültürlerinde üreme saptanmayan olgunun izleminde genel durumunda iyileşme gözlenmedi. Hastanın periferik yayma incelemesinde hemoliz bulgusu yoktu, ancak lenfosit hâkimiyetinin (%92) olması ve ateş yüksekliğinin devam etmesi üzerine etiyolojiye yönelik olarak viral serolojilerine bakıldı. Anti-CMV IgM ve IgG pozitifliği saptanması üzerine gönderilen CMV-DNA yükü 3.4x1000 kopya/mL (pozitif) bulundu. Konjenital CMV enfeksiyonu açısından bakılan kranial manyetik rezonans görüntülemesi (MRG), abdominal USG ve göz dibi bakısında patolojik bir bulgu saptanmadı. Bu bulgularla primer CMV enfeksiyonu tanısı düşünülen olgunun izlemi devam etti

Olası immün yetmezlik için bakılan total immünglobulin düzeyleri ve lenfosit paneli sonuçları (IgA: 35,6 mg/dL (1,3-53), IgG: 296 mg/dL (176-601) IgM: 101 mg/dl (17-105), IgE: 72,5 IU/mL (0-230), Salt lenfosit sayısı: 6x10^3/μL, CD45: 96,8 (%88-100), CD3: 85,7 (%69-85), CD4: 56,9 (%29-59), CD8: 22,5 (%19-48), NK: 2,6 (%5-20), CD19: 11,1 (%11-16) yaşına göre normal olarak değerlendirildi. Olgunun izleminin 4. gününde genel durumunun düzelmemesi, ateşinin devam etmesi ve trombositopenisinin derinleşmesi (Şekil 1) nedeniyle gansiklovir tedavisi başlanmasına karar verildi. Tedavi sonrası ikinci günde olgunun ateş yüksekliği geriledi, dördüncü günde trombosit sayısı 191.000/μL'ye yükseldi. Genel durumu hızla düzelen olgunun CMV-DNA yükü tedavinin 21. gününde negatifleşti (500 kopya/mL). Gansiklovir tedavisi 3 hafta verilen olgu şifa ile taburcu edildi. Kontrol muayenesinde patolojik bulgu saptanmayan, yinelenen CMV-DNA yükü negatif (<36 kopya/mL) gelen hasta kliniğimizde izlenmeye devam etmektedir.



Şekil 1. Hastanın trombosit sayısı izlemi.

TARTIŞMA

Sitomegalovirüs enfeksiyonu tükürük, idrar gibi enfekte vücut sıvıları, seksüel temas, plasental transfer, anne sütü, kan transfüzyonu ve solid organ transplantasyonu ya da kemik iliği nakliyle bulaşabilmektedir [4]. Sağlıklı çocuklar ve erişkinlerin ancak %10'unda primer Epstein-Barr virüs enfeksiyonuna benzer mononükleoz sendromuna neden olurken, daha ender bir kısım hastada artrit, artralji, ülseratif kolit, pnömoni, hepatit, aseptik menenjit, miyokardit, Guillian-Barre sendromu, trombositopeni ve hemoli-

tik anemi gibi ağır hastalık tabloları gelişebilir [6,7]. İmmünkompetan çocuklarda rutin antiviral tedavi bu nedenle önerilmemektedir.

Son yıllarda immün sistemi sağlam çocuklarda CMV'nin düşünülenin aksine daha fazla sayıda gastroenterit, kolit, meningoensefalit, pnömoni, trombositopeni, hemolitik anemi, üveit ve transvers miyelite sebep olduğu öne sürülmüştür. Bildirilen olguların çoğu bir yaş üstü ağır hepatit olgularıdır [8-10]. Olgumuzda ise hepatit tablosu yoktu, ateş, trombositopeni ve anemi ana klinik bulgulardı. Erken sütçocukluğu döneminde tespit edilen olgularda karşılaşılan sorunlardan bir tanesi enfeksiyonun konjenital veya postnatal edinildiğinin ayırımıdır. Yaşamın ilk 21 günlük dönemi içerisinde tükrük, kan, idrar, BOS da CMV saptanması duyarlılığı en yüksek konjenital enfeksiyon kanıtıdır [9]. Olgumuzda yakınmaların 6. haftadan sonra başlaması, konjenital CMV enfeksiyonunu düşündürecek hiçbir yakınma veya bulgusunun (mikrosefali, intrakranial kalsifikasyon, hepatosplenomegali, sarılık, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme) olmaması ve kanda CMV-DNA pozitifliği nedeniyle primer CMV enfeksiyonu düşünülmüştür.

İmmün yetmezlikli çocuklara ve konjenital CMV enfeksiyonu geçiren yenidoğanlara tedavi verilmesi konusunda fikir birliği var iken, sağlıklı kişilerde görülen CMV enfeksiyonlarında tedavi verilmesi konusunda tartışmalar devam etmektedir. Ağır CMV enfeksiyonu geçiren immünkompetan çocuklarda gansiklovir tedavisi daha önce de kullanılmıştır [5,8]. Bir çalışmada, gansiklovir tek başına veya anti-CMV Immünglobulin ile birlikte iki hafta süreyle yaşları 20 gün ile 33 hafta arasında değişen ağır CMV enfeksiyonlu çocuklarda kullanılmış, iki tedavi de etkili bulunmuştur [11]. Olgumuzda gansiklovir tedavisi başlandıktan kısa bir süre sonra klinik bulgular ve trombositopeni gerilemiş, üç hafta sonra CMV-DNA yükü negatif bulunmuştur. Hadaya ve ark.'nın [5] çalışmasında da, beş günlük tedavi sonrası klinik iyileşme sağlanmışken bir ay sonra olguda CMV-DNA negatif bulunmuştur.

Sonuç olarak, CMV enfeksiyonunun immün yetmezliği olmayan çocuklarda rutin tedavisi önerilmemekle birlikte, kontrol edilmesi zor trombositopeni, pnömoni veya karaciğer yetmezliği içeren yaşamı tehdit edici semptomatik hastalığı olan çocuklar antiviral tedavi için adaydırlar. CMV enfeksiyonu immün yetmezliği olmayan çocuklarda çoğu zaman hafif geçmesine rağmen, olgular ağır klinik bulgular yönünden yakından izlenmeli ve gerekli durumlarda antiviral tedavi düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Tezer H, Seçmeer G. Sitomegalovirüs (CMV) infeksiyonları. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2007;38:1-7.
2. Bonnet F, Neau D, Viallard JF, Morlat P, Ragnaud JM, Dupon M, et al. Clinical and laboratory findings of cytomegalovirus infection in 115 hospitalized non-immunocompromised adults. *Ann Med Interne* 2001;152:227-235.
3. McGavran MH, Smith MG. Ultrastructural, cytochemical, and microchemical observations on cytomegalovirus (salivary gland virus) infection of human cells in tissue culture. *Exp Mol Pathol* 1965;76:1-10. https://doi.org/10.1016/0014-4800(65)90019-5
4. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 1586-96.
5. Hadaya K, Kaiser L, Rubbia-Brandt L, Gervaix A, Diana A. Ganciclovir for severe cytomegalovirus primary infection in an immunocompetent child. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:218-20. https://doi.org/10.1007/s10096-003-1079-z
6. Gandhi MK, Khanna R. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments. *Lancet Infect Dis* 2004;4:725-38. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(04)01202-2
7. Yış R, Yış U, Çarman KB, Güneş N, Akar E, Derundere Ü. Sağlıklı bir çocukta sitomegalovirüs ilişkili diffüz ensefalomyelit. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi* 2015;5(1):69-74.
8. Eddleston M, Peacock S, Juniper M, Warrell DA Severe cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis* 1997;24:52-6. https://doi.org/10.1093/clinids/24.1.52
9. Ceylan Ö, Köse M, Aslan D, Deniz K, Patıroğlu T, Öztürk MK. Sağlıklı bir bebekte sitomegalovirüse bağlı gelişen kolit olgusu. *J Pediatr Inf* 2013;7:166-9. https://doi.org/10.5152/ced.2013.40
10. Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virology Journal* 2008;5:47. https://doi.org/10.1186/1743-422X-5-47
11. Nigro G, Krzysztofiak A, Bartmann U, et al. Ganciclovir therapy for cytomegalovirus-associated liver disease in immunocompetent or immunocompromised children. *Arch Virol* 1997;142:573-80. https://doi.org/10.1007/s007050050103

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2016; 6(3):234-236
doi:10.5222/buchd.2016.234

Decidual cast: A case report

Desidual cast: Bir olgu sunumu

Sümeyye EKMEKCİ[1], Erdener ÖZER[2]

[1]*Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, İzmir*
[2]*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji AnaBilim Dalı, İzmir*

ABSTRACT

The decidual cast is endometrial tissue that spontaneously falls out from the vagina while endometrial cavity retains its original shape. Up to now 20 cases have been cited in the literature There were about 20 cases in the current literature in pediatric age group. Herein, we report a 13 year old girl presented with abdominal pain and vaginal bleeding, but normal physical examination and laboratory findings. Histeroscopy revealed a 4 cm sized nodular mass on the anterior uterine wall. Histopathological evaluation revealed atrophic endometrial glands within dense suppuration, necrosis and stromal decidualisation. The final pathologic diagnosis was decidual cast.
The decidual cast must be kept in mind in the differential diagnosis of intrauterine masses seen in children.

Key words: decidual cast, intrauterin mass, adolescent tumors

ÖZ

Desidual cast kavitenin orijinal şeklini koruyarak vajenden kendiliğinden dökülen endometrial doku parçasıdır. Literatürde bugüne kadar bildirilen 20 kadar olgu vardır.
Abdominal ağrı ve vajinal kanama yakınması bulunan 13 yaşında kız hastanın fizik muayene ve laboratuvar bulguları normaldir. Histeroskopide uterus ön duvarda 4 cm boyutta nodüler kitle saptanmıştır. Histopatolojik olarak yoğun süpürasyon içerisinde atrofik endometrial glandlar, nekroz ve stromada desidualizasyon gözlenmiştir. Olguya nihai olarak desidual cast tanısı verilmiştir.
Desidual cast çocuklarda görülen intrauterin kitlelerin ayırıcı tanısında akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: decidual cast, intrauterin kitle, adölesan tümörler

Alındığı tarih: 09.09.2016
Kabul tarihi: 07.11.2016

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Sümeyye Ekmekci, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği, İzmir
e-mail: ekmekcisumeyye@gmail.com

INTRODUCTION

Menstrual disorders with multifactorial etiologies affect 75% of adolescent females [1,2]. Menorrhagia is one of the most common menstrual disorders encountered in adolescent girls [3]. A decidual cast is the form of endometrial tissue which spontaneously falls out from the vagina, while the original shape of the endometrial cavity is retained [4]. Up to now 20 cases have been cited in the literature [4,5].

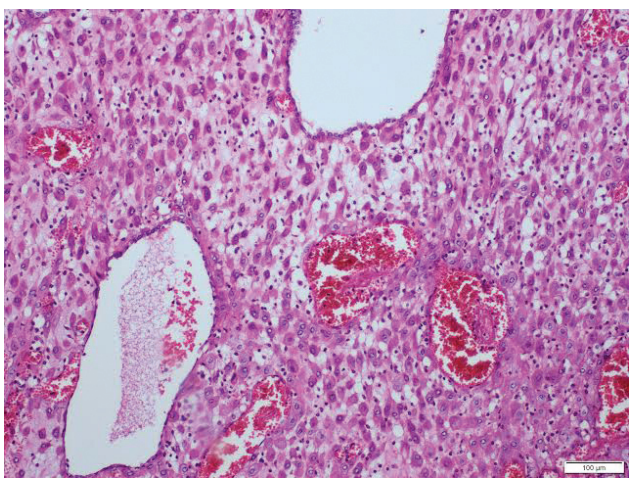
Here, we present this rare entity that must be remembered in the differential diagnosis of intrauterine masses in this age group.

CASE REPORT

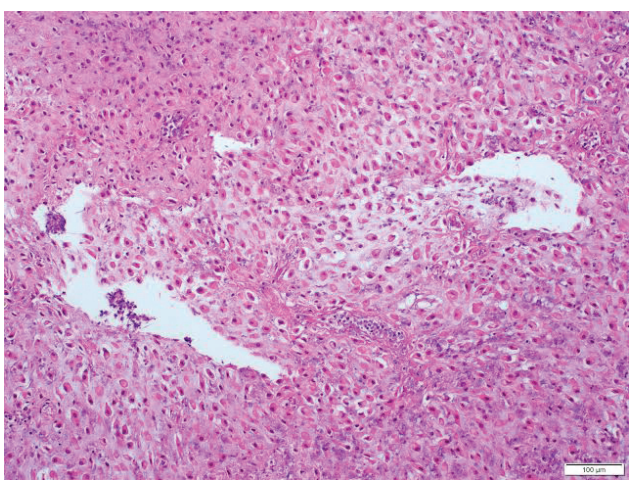
A 13-year-old girl applied to our clinic with abdominal pain and dysfunctional uterine bleeding that started after her first menstrual period. She had no relevant medical history. She was receiving oral contraceptives for anormal uterine bleeding. Laboratory findings were normal with slight increase in CA125 (39.7 U/mL) and CA19.9 (69.3 U/mL) levels . MRI (magnetic resonance imaging) revealed a nodular mass with a size of 4 cm on the anterior wall of uterus. Endometrial thickness was 25 mm. PET (positron emission tomography) scan revealed an uterine mass as suspicious for malignancy. Uterine cavity

was then examined with an histeroscope and an irregular, soft, reticulated mass with irregular borders without marked vascularisation was detected in the cavity and the hymen was intact.

The small, fragmented tissues were sent to our laboratuary for frozen section. Frozen section result was concordant with decidual tissue. On the following day, solid, edematous tissue, spontaneously falled out from the vagina. It was 10x5x1.5 cm in size, with one side having a shiny appearance and areas of hemorrhage. Microscopically, atrophic endometrial glands with dense suppurations, necrosis and marked stromal decidualization were seen. Decidual cells were pleomorphic and epithelioid with eosinophilic cytoplasm and vesicular nuclei and showed vimentin positivity (Figures 1a-b and 2). Endometrial glandular cells positively stained with cytokeratin. The final histological diagnosis was reported as decidual cast. The patient is now asymptomatic and disease free on the routine follow-up of 5 years.



A



B

Figure 1a-b. Decidual cells were epithelioid with eosinophilic cytoplasm and vesicular nuclei (H&E, x100).

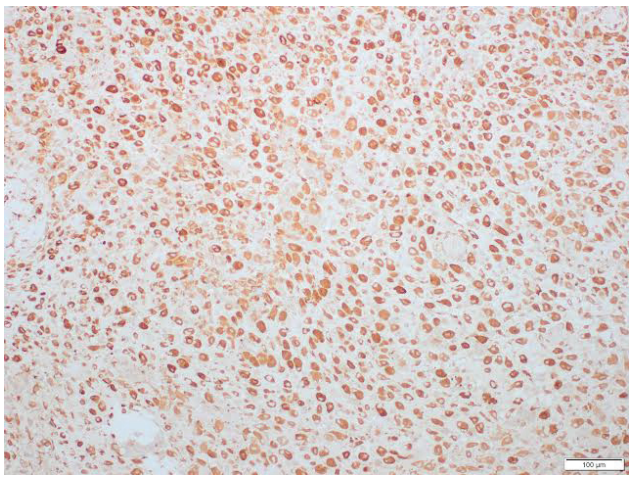


Figure 2. Immunohistochemical analysis of vimentin (x100).

DISCUSSION

Menstrual disorders are quite common among adolescents [3]. During the first 2 years, the menstrual cycle is often irregular. If menstrual cycle irregularities persist for 2 years after menarche, there can be a risk of adult menstrual irregularities and infertility [6]. The majority of bleeding disorders in adolescents likely reflect the exposure of the endometrium to estrogen and progesterone reflecting irregular or anovulatory menstrual cycles.

There are 21 cases reported in the literature with 2 (9.5%) cases with congenital abnormalities such as microcephaly, congenital deafness, delayed psychomotor and language development, and seizures controlled with clonazepam, and one other case with cerebral palsy, epilepsy, and mental retardation [7,8]. Congenital anomalies were not diagnosed in oıur case.

The differential diagnosis of decidual cast includes a variety of benign and malign lesions like fibroepithelial polyps, sarcoma botryoides, ectopic pregnancies in young patients who suffer from vaginal

bleeding, and uterine mass [4,7,9].

In summary, decidual cast is an entity that should be kept in mind by clinicians, radiologists and pathologists due to it's clinic or radiologic characteristics reminding various malignancies.

REFERENCES

1. Torres A, Baszak-Radomanska E, Torres K, Paszkowski T, Staskiewicz GJ, Wozniakowska E. A case of unusual course of adolescent menorrhagia: decidual cast as a side effect of treatment. *Fertility and Sterility* 2009;92(5):1748. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.07.997
2. Slap GB. Menstrual disorders in adolescence. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17(1):75-92. https://doi.org/10.1053/ybeog.2002.0342
3. Houston AM, Abraham A, Huang Z, D'Angelo LJ. Knowledge, attitudes, and consequences of menstrual health in urban adolescent females. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2006;19:271-5. https://doi.org/10.1016/j.jpag.2006.05.002
4. Malik MF, Adekola H, Porter W, Poulik JM. Passage of decidual cast following poor compliance with oral contraceptive pill. *Fetal Pediatr Pathol* 2015;34(2):103-7. https://doi.org/10.3109/15513815.2014.970263
5. Topçu HO, Topçu S, Kokanalı D, Memur T, Doğanay M. Spontaneous membranous dysmenorrhea in an adolescent girl: A case report and literature review. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2015;28(5):e139-41. https://doi.org/10.1016/j.jpag.2014.11.001
6. Apter D, Vihko R. Endocrine determinants of fertility: serum androgen concentrations during follow-up of adolescents into the third decade of life. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71(4):970-4. https://doi.org/10.1210/jcem-71-4-970
7. Singh V, Talib N, Stricklan J. Decidual cast in a girl receiving depot medroxyprogesterone acetate-A case report. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007;20:191-194. https://doi.org/10.1016/j.jpag.2006.08.002
8. Omar HA, Smith SJ. Membranous dysmenorrhea: a case series. *Sci World J* 2007;7:1900. https://doi.org/10.1100/tsw.2007.277
9. Pingilli R, Jackson W. Descidual cast. *The Internet Journal of Gynecology and Obstetrics* 2007;9:1.

YAZAR DİZİNİ / AUTHOR INDEX

Cilt 6, 2016

A
Acar Vazioğlu S, 59
Açıkalın D, 81
Akalp Özmen S, 73
Akgün G, 85
Akpınar M, 162
Aktaş S, 37, 109
Aldemir Kocabaş B, 151,155
Alşen S, 9
Altun D, 162
Altun Köroğlu Ö, 89
Altun Z, 37
Ametoglou S, 151
Arslan G, 113
Aslan D, 59
Ayhan Y, 227
Aysev D, 151

B
Bağ Ö, 9
Bahçeci Erdem S, 103,209
Ballı Ş, 85
Balta H, 73
Basar EZ, 85
Baş VN, 81
Başer G, 25
Battal F, 179
Baydur H, 15
Bayram N, 197,227
Baysal S, 227
Beğde F, 151
Bekmezci H, 143
Bent S, 215
Berdeli A, 219
Bilici AE, 73
Bostan Gayret Ö, 215
Bulut O, 85

C
Can D, 103
Can E, 155
Can M, 65,174
Canda E, 89
Ceylan Y, 215
Coşkun F, 155

Ç
Çağlar İ, 227
Çalık İ, 73
Çalışıcı E, 78
Çalkavur Ş, 89
Çecen E, 37
Çelebioğlu A, 97,191
Çelik Cengiz S, 231
Çetin Şentürk C, 103
Çiftçi E, 151, 155
Çoker M, 53,89

D
Darcan Ş, 219
Delen Akçay Y, 53
Demirağ B, 109
Devrim İ, 197,227
Diniz G, 109
Düzgöl M, 227

E
Ekici A, 81
Ekin RG, 109
Ekmekci S, 234
Erdoğan Durmuş Ş, 73
Erdoğan F, 73
Erdur CB, 1
Ergin D, 15
Erol M, 215
Ersü A, 203
Ertan P, 185
Eser E, 15
Evrengül H, 185

F
Fouad AA, 151

G
Gemici Karaaslan B, 223
Genel F, 209
Gerçeklioğlu G, 15
Gök D, 165
Gökşen D, 219
Gülez N, 209
Güngör G, 46, 119
Gürakan SA, 223
Güzin Y, 1

H
Habif S, 89
Halci Uğur A, 197
Hamilçıkan Ş, 155
Helvacı M, 203

İ
İnce E, 151, 155
İnce T, 231

K
Kaçmaz Ersü, N, 203
Kağınıcı M, 89
Kalçın S, 223
Kalkan Uçar S, 53, 89
Kalkanı A, 151
Kanık A, 231
Kara A, 197,227
Karaaslan F, 223
Karadeniz C, 155
Karahan ZC, 151
Karaman S, 103,209
Karbuz A, 151, 155
Kartal M, 119
Kılıç Öztürk Y, 203
Kılınç Z, 155
Koç E, 59
Koç Ö, 143
Koloğlu T, 53
Korkmaz Ö, 219
Köse M, 89
Kundak S, 135
Kurt A, 73
Kurudirek F, 191
Kutlu A, 135

L
Levent E, 53

N
Nacaroğlu HT, 103,209,215

O
Oğrag H, 78

Olgun N, 37

Ö
Öngel K, 203
Örnek Z, 179
Özcan M, 162
Özdemir H, 155
Özel A, 155
Özen M, 155
Özer E, 234
Özkan H, 127,143,191
Özmert EN, 59

P
Pamukoğlu A, 37

S
Sarıcı SÜ, 162
Sarıoğlu B, 231
Sayan A, 65,174
Sayar C, 109
Saygılı Karagöl B, 78
Serdaroğlu E, 185
Seyrek B, 179
Sözmen EY, 53
Sutaş Bozkurt P, 46

T
Tanyıldız M, 155
Tazegün A, 97
Telli AA, 127
Toprak Kanık E, 103
Tosun Yıldırım H, 109
Tosyalı M, 219
Tunçbilek S, 162
Tutar E, 155
Türkeli A, 81
Türkmen AS, 113

Ü
Ünalp A, 119
Ünsal Karkıner CŞ, 103
Ünsal U, 25
Üst ZD, 191

V
Vergin C, 109

Y
Yıldırım Ekin Z, 109
Yıldırım Sarı H, 165
Yılmaz Ü, 119
Yimenicioğlu MF, 81
Yimenicioğlu S, 81
Yurdugül Y, 162
Yücel İK, 85
Yüceyar L, 46
Yüksel S, 185

KONU DİZİNİ

Cilt 6, 2016

A
Abse, 227
Adli görüşme, 9
Adölesan tümörler, 234
Aile işlevselliği, 135
Akut generalize ekzantematöz püstüloz, 215
Alopesi areata, 135
Alt solunum yolu enfeksiyonu, 162
Amoksisilin-klavulanat, 215
Anestezist tecrübesi, 46
Anne, 113, 143
Annelik rolü, 143
Anti-proliferatif, 37
Asfiksi, 81
Astım, 103
Asymmetrical dimethyl arginin (ADMA), 53
Aşı, 203
Atopik dermatit, 28, 103

B
Baba, 127,191
Babalık algısı, 127
Babalık rolü, 127
Beyin MRG, 119
Büyüme hormonu, 219

C
Cinsel istismar, 9
Cogan sendromu, 223
Congenital, 155

Ç
Çocuk hemşiresi, 97
Çocuk İzlem Merkezi, 9
Çocuk ve ergen, 135
Çocuk, 113, 127,162,165,174
Çocuklar, 1,53,157
Çocukluk çağı obezitesi, 179
Çocukluk çağı, 73,215

D
Decidual cast, 234
Demir eksikliği, 179
Dil gelişimi, 113

E
Ebeveyn, 59
Ebeveynlik davranışı, 143,191
Ebeveynlik, 191
Epilepsi, 119
Etik duyarlılık, 97
Etik, 97
Etkileyen faktörler, 97

F
Fasial sinir paralizisi, 157
Fulminan hepatit, 197

G
Gansiklovir, 231
Gastroenterit, 203
Geçici hipogamaglobulinemi, 209
Görme bozuklukları, 119

H
Hata bildirimi, 165
Helicobacter pylori, 73
Hemangioma, 155
Hepatit A, 197
Hiperekpleksia, 78
Hipokalsemi, 81
Hipolipidemi, 1
Histopatoloji, 73
Homocysteine, 53
Homozygous/heterozygons familial hypercholesterolemia, 53
Human metapneumovirus, 162

I-İ
IL-6 hepsidin, 179
İlaç hataları, 165
İlaç hipersensitivitesi, 215
İnflamasyon, 179
İnterstisyel keratit, 223
İntrauterin kitle, 234
İntravenöz immünoglobülin, 209
İşeme bozukluğu, 65
İşitme bozuklukları, 119

K
Kaçınma, 59
Kawasaki disease, 157
Kerion celsi, 151
Klasik laringeal maske, 46
Kolestatik hepatit, 197
Konjenital böbrek hastalıkları, 185
Konvülsiyon, 78
Korunma, 59
Kronik fonksiyonel kabızlık, 65
Kültür, 113

L
Laron sendromu, 219
Late-onset, 89

M-N
MRSA, 227
Neonatal-onset, 89
Neonate, 155
Ninni, 113
Nitrotyrosine, 53
Nöral krest, 109
Nöroblastom, 37, 109

O-Ö
Oküler inflamasyon, 25
Öz bildirim değerlendirmesi, 15

P
Pediatrik anestezi, 46
Permenant junction resiprokan taşikardi, 85
Pnömoni, 162
Pro-inflamatuvar sitokin, 37
Proseal laringeal maske, 46
Psikopatoloji, 135

R
Real-time PCR, 162
Rekombinant insan IGF-1, 219
Renal agenezi, 185
Renal hipoplazi, 185
Rotavirüs, 203
Ruh sağlığı, 113

S
Sağlıklı çocuk, 231
Sensorinöral işitme kaybı, 223
Serebral palsi, 110
Shimada klasifikasyonu, 109
Sigara dumanından pasif etkilenim, 59
Siklosporin A, 25
Silmarn, 37
Sisplatin, 37
Sitomegalovirüs, 231
Subkutan yağ nekrozu, 81
Supraglottik hava yolu gereci, 46
Supraventriküler taşikardi, 85
Sütçocuğu, 209

T
TARC, 28
Taşikardiyomiyopati, 85
Testis, 174
Tıbbi hatalar, 165
Tinea capitis, 151
Toplum kökenli, 227
Torsiyon, 174
Trichosporon asteroides, 151
Trombositopeni, 197,231
TSLP, 28
Tutarlılık, 15

Ü
Üre döngüsü bozuklukları, 89
Ürodinami, 65

V
Vekil değerlendirmesi, 15
Vernal keratokonjonktivit, 25
Vestibuler disfonksiyon, 223

Y
Yaşam kalitesi, 15, 135
Yenidoğan, 78
Yumurta alerjisi, 103

Z
Zeka geriliği, 119

SUBJECT INDEX

Volume 6, 2016

A
Abscess, 227
Abstain from, 59
Acute generalized exanthematous pustulosis, 215
Adolescent tumors, 234
Agreement, 15
Alopecia areata, 135
Amoxicillin-clavulanate, 215
Anti-proliferative, 37
Asphyxia, 81
Asthma, 103
Asymmetrical dimethyl arginin (ADMA), 53
Atopic dermatitis, 28,103

C
Cerebral palsy, 119
Chidhood obesity, 179
Child Advocacy Centers, 9
Child and adolescent, 135
Child, 113,127
Children, 1,53,157,162,165,174,215
Cholestatic hepatitis, 197
Chronic functional constipation, 65
Cisplatin, 37
Cogan syndrome, 223
Community-acquired, 227
Congenital renal diseases, 185
Cranial MRI, 119
Culture, 113
Cyclosporin A, 25
Cytomegalovirus, 231

D
Decidual cast, 234
Drug hypersensitivity, 215

E
Egg allergy, 103
Epilepsy, 119
Error reporting, 165
Ethic, 97
Ethical sensitivity, 97
Experience of an anesthesiologist, 46

F
Facial nerve palsy, 157
Family functioning, 135
Father, 127,191
Fatherhood perception, 127
Fatherhood role, 127
Forensic interview, 9
Fulminant hepatitis, 197

G
Ganciclovir, 231
Gastroenteritis, 203
Growth hormone, 219

H
Healthy child, 231
Hearing disabilities, 119
Helicobacter pylori, 73
Hepatitis A, 197
Hepcidin, 179
Histopathology, 73
Homocysteine, 53
Homozygous/heterozygous familial hypercholesterolemia, 53
Human metapneumovirus, 162
Hyperekplexia, 78
Hypocalcemia, 81
Hypolipodemia, 1

I
Infant, 209
Inflammation, 179
Influencing factors, 97
Interleukin-6, 179
Interstitial keratitis, 223
Intrauterin mass, 234
Intravenous immunoglobulin, 209
Iron deficiency, 179

K
Kawasaki disease, 157
Kerion celsi, 151

L
Language development, 113
Laron syndrome, 219
Laryngeal Mask Airway (LMA)-Classic, 46
Laryngeal Mask Airway-Proseal, 46
Late-onset, 89
Lower respiratory tract infections, 162
Lullaby, 11

M
Maternal role, 143
Medical errors, 165
Medication erros, 165
Mental retardation, 119
Mother, 113, 143
MRSA, 227

N
Neonatal-onset, 89
Neural crest, 109
Neuroblastoma, 37, 109
Newborn, 78
Nitrotyrosine, 53

O
Ocular inflammation, 25

P
Parent, 59
Parenting behavior, 143,191
Parenting, 191
Passive smoking, 59
Pediatric age, 73
Pediatric anesthesia, 46
Pediatric nurse, 97
Permenant junctional reeiprocal tachycardia, 85
Pneumoniae, 162
Prevention, 59
Pro-inflammatory cytokines, 37
Proxy-rating, 15
Psychopathology, 135

Q
Quality of life, 15,135

R
Real-time PCR, 162
Recombinant human IGF-1, 219
Renal agenesis, 185
Renal hyopoplasia, 185
Rotavirus, 203

S
Seizure, 78
Self-rating, 15
Sensorineural hearing loss, 223
Sexual abuse, 9
Shimada classification, 109
Silymarin, 37
Subcutaneous fat necrosis, 81
Supraglottic airway devices, 46
Supraventricular tachycardia, 85

T
Tachycardiomyopathi, 85
TARC, 28
Testis, 174
The mental health, 113
Thrombocytopenia, 197,231
Tinea capitis, 151
Torsion, 174
Transient hypogammaglobunemia, 209
Trichosporon asteroides, 151
TSLP, 28

U
Urea cycle disorers, 89
Urodynami, 65

V
Vaccine, 203
Vernal keratokonjunctivitis, 25
Vestibular dysfunction, 223
Visual disabilities, 119
Voiding dysfunction, 65