

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

Ağustos / August 2017

Cilt / Volume 7

Sayı / Number 2

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, EBSCO Publishing ve ESCI (Emerging Sources Citation Index) 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

Yayın Türü: Yerel Süreli

Baskı Yeri/Mathbaa: LOGOS YAYINCILIK

Yılda üç kez yayımlanır
(Nisan-Ağustos-Aralık)
(Published three times a year)

Bu dergi **Alkali (Acid Free)** kağıda basılmaktadır. / This journal is printed on **Acid-Free** paper.

BU SAYININ DANIřMA KURULU (ADVISORY BOARD OF THIS ISSUE)

Safiye AKTAř	Ferah GENEL	Nazmi NARİN
Hurşit APA	Ayfer GÖZÜ PİRİNÇÇİOĞLU	Mustafa OLGUNER
Suna ASİL SOY	İlker GÜNAY	Ragıp ORTAÇ
Zehra AYCAN	Türkan GÜNAY	Hilmi ÖZDEN
Nuri BAYRAM	Necip İLHAN	Esra ÖZER
Nurcan CENGİZ	Yusuf Cem KAPLAN	Osman Nejat SARIOSMANOĞLU
şebnem ÇALKAVUR	Barış KARADAř	Süheyla SÜRÜCÜOĞLU
İlker DEVRİM	Belde KASAP DEMİR	Tuba TUNCEL
Gül den DİNİZ	Didem KOZACI	İlhami ÜNLÜOĞLU
Münevver HOřGÖR	Timur MEşE	

DANIřMA KURULU (ADVISORY BOARD)

Doç. Dr. Hasan AĞIN	Uz. Dr. Cahit Barış ERDUR	Prof. Dr. Resmiye ORAL (ABD)
Prof. Dr. Cezmi AKKIN	Prof. Dr. Betül ERSOY	Doç. Dr. Ragıp ORTAÇ
Prof. Dr. Safiye AKTAř	Prof. Dr. Erhan ESER	Doç. Dr. Yeřim OYMAK
Uz. Dr. Serdar ALTINÖZ	Doç. Dr. Ferah GENEL	Doç. Dr. Alpay ÖZBEK
Doç. Dr. Murat ANIL	Doç. Dr. Nesrin GÜLEZ	Doç. Dr. Aylin ÖZBEK
Doç. Dr. Hurşit APA	Doç. Dr. Pamir GÜLEZ	Uz. Dr. Erhan ÖZBEK
Prof. Dr. Sertaç ARSLANOĞLU (İtalya)	Doç. Dr. İlker GÜNAY	Prof. Dr. Erdener ÖZER
Prof. Dr. Suna ASİL SOY	Doç. Dr. Türkan GÜNAY	Prof. Dr. Esra ÖZER
Uz. Dr. Berna ATABAY	Uz. Dr. Semra GÜR SOY	Prof. Dr. Nuray ÖZGÜLNAR
Doç. Dr. Füsun ATLIHAN	Uz. Dr. Salih GÖZMEN	Prof. Dr. Behzat ÖZKAN
Prof. Dr. Zehra AYCAN	Uz. Dr. Filiz HAZAN	Prof. Dr. Osman Nejat SARIOSMANOĞLU
Uz. Dr. Özlem BAĞ	Uz. Dr. Murat HIZARCIOĞLU	Doç. Dr. Arzu řENCAN
Prof. Dr. Mustafa BAK	Prof. Dr. Münevver HOřGÖR	Prof. Dr. Aydın řENCAN
Doç. Dr. Arzu BAKIRTAř	Doç. Dr. Dilek İNCE	Doç. Dr. Erkin SERDAROĞLU
Doç. Dr. Mařallah BARAN	Doç. Dr. Rana İřGÜDER	Prof. Dr. Gül SERDAROĞLU
Doç. Dr. Nuri BAYRAM	Prof. Dr. Sema KALKAN UÇAR	Prof. Dr. Oğuz SÖYLEMEZOĞLU
Doç. Dr. Özlem BEKEM SOYLU	Doç. Dr. Orhan Deniz KARA	Prof. Dr. Süheyla SÜRÜCÜOĞLU
Prof. Dr. İlknur BOSTANCI	Prof. Dr. İrfan KARACA	Doç. Dr. Nermin TANSUĞ
Prof. Dr. Demet CAN	Doç. Dr. Tuba KARAPINAR	Prof. Dr. Hasan TEKGÜL
Doç. Dr. şebnem ÇALKAVUR	Uz. Dr. Aytaç KARKINER	Uz. Dr. Günyüz TEMİR
Doç. Dr. Tanju ÇELİK	Uz. Dr. şule KARKINER	Doç. Dr. Hasan TEZER
Prof. Dr. Salih ÇETİNKURřUN	Prof. Dr. Salih KAVUKÇU	Prof. Dr. Haluk TOPALOĞLU
Doç. Dr. Korcan DEMİR	Uz. Dr. Meltem KIVILCIM	Uz. Dr. Hülya TOSUN YILDIRIM
Uz. Dr. Bengü DEMİRAĞ	Prof. Dr. Nilgün KÜLTÜRSAY	Uz. Dr. Birsen TUĞLU
Prof. Dr. Sergülen DERVİşOĞLU	Prof. Dr. Semra KURUL	Doç. Dr. Ayřen TÜREDİ
Doç. Dr. İlker DEVRİM	Uz. Dr. Melis KÖSE	Doç. Dr. Zülal ÜLGER
Doç. Dr. A. Gül den DİNİZ ÜNLÜ	Doç. Dr. Balahan MAKAY	Prof. Dr. Nurettin ÜNAL
Prof. Dr. Ceyhun DİZDARER	Doç. Dr. Timur MEşE	Prof. Dr. Aycan ÜNALP
Doç. Dr. Nuray DUMAN	Prof. Dr. Nazmi NARİN	Doç. Dr. Canan VERGİN
Doç. Dr. Çiğdem ECEVİT	Prof. Dr. Nur OLGUN	Prof. Dr. Rařit Vural YAĞCI
Prof. Dr. Hülya ELLİDOKUZ	Prof. Dr. Mustafa OLGUNER	Prof. Dr. Mehmet YALAZ
Doç. Dr. Ayře ERBAY	Doç. Dr. Özgür OLUKMAN	Doç. Dr. Önder YAVAřCAN
Prof. Dr. Derya ERÇAL	Doç. Dr. Akgün ORAL	Doç. Dr. Murat YILMAZER

İÇİNDEKİLER

Derleme / Review

A physician and a politician: Dr. Behcet Uz and His Health Policies

Bir hekim ve politika adamı: Dr. Behcet Uz ve Sağlık Politikaları

H. ÖZTÜRK, Ö. ŞAYLIGİL 77-85

Klinik Araştırmalar / Clinical Investigations

Midterm evaluation of echocardiographic examination, cardiac catheterization findings and surgical results of patients with congenitally corrected transposition of great arteries: A single center experience

Konjenital düzeltilmiş transpozisyonlu hastaların ekokardiyografik, kardiyak kateterizasyon ve cerrahi sonuçlarının orta dönem değerlendirilmesi: Tek merkez deneyimi

M.O. BULUT, İ.K. YÜCEL, Ş. BALLI, E. HEKİM YILMAZ, A. ÇEVİK, A. ÇELEBİ 86-94

Possible diagnostic markers for Mucopolysaccharidoses; Cathepsin-D, Galectin-3 and Chitotriosidase

Mukopolisakaridozlar için muhtemel tanısal belirteçler; Katepsin-D, Galektin-3 ve Kitotriosidaz

P. ERGUN, M. KAĞNICI, S. KALKAN UÇAR, M. ÇOKER, Y. DELEN AKÇAY, E. YILDIRIM SÖZMEN 95-100

Çocuklarda küf mantarı duyarlılığı adenoid hipertrofisine yol açar mı?

Does mold sensitivity cause adenoid hypertrophy in children?

E. ATAŞ BERKSOY, S. ASILSOY, Ö. BAĞ, G. ÖZEK, D. CAN 101-104

BUÇH II çocuk hastalarda düşme riski skoru: Harizmi ve BUÇH ölçekleri ile karşılaştırılması

BUÇH II Fall risk scale in children patients: Comparison with Harizmi and BUÇH scale

S. YÖNTEM, D. GÖK, H. YILDIRIM SARI, F. AYDINLIK GÜNTÜRKÜN 105-112

Kawasaki hastalığı: Erzurum ilinde izlenen çocuk hastaların değerlendirilmesi

Kawasaki disease: An evaluation of pediatric patients in Erzurum

S.S. KARA, U.U. GÜLLÜ, İ. BALABAN 113-120

Sıçanlarda intravenöz uygulanan deli bal toksini grayanotoksin-III'ün doza bağımlı kardiyak etkileri

The dose-dependent cardiovascular effects of intravenous grayanotoxin-III in rats

İ. YILMAZ, E. KAYA, K.O. YAYKAŞLI, Y. TÜRKER 121-128

Yumurta allerjisi olan olgularda kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşılması öncesi aşı ile deri prick testi gerekli mi? Aşı güvenle yapılabilir mi?

Measles-rubella-mumps vaccination in cases with egg allergy: Is skin prick test necessary? Can vaccination be done safely?

S. BAHCECİ, H.T. NACAROĞLU, H.F. ARI, S. KARAMAN, C.Ş. KARKINER, E.T. KANIK, D. CAN 129-132

Ergenlerde beden algısının yaşam kalitesi ve öz yeterlilik ile ilişkisi

Weight perception in adolescents and their relationships with quality of life and self-efficacy

D. TAŞ, H. ÜNLÜ, E. ÖZTÜRK ÇOPUR, Z. TÜZÜN, L.H. ÖZCEBE 133-140

İÇİNDEKİLER (devam)

The comparison of temporal temperature measurement method by non-contact infrared thermometer with other body temperature measurement methods

Temassız kızılötesi termometre aracılığıyla temporal sıcaklık ölçüm yönteminin diğer vücut sıcaklık ölçüm yöntemleriyle karşılaştırılması

N. HAKAN, N. OKUMUŞ, M. AYDIN, T. KÜÇÜKÖZKAN, N. TUYGUN, A. ZENCİROĞLU 141-146

Kardiyak kateterizasyon yapılan çocuklarda femoral vasküler komplikasyon sıklığı ve olası risk faktörleri

Femoral vascular complication incidence and possible risk factors of pediatric patients after cardiac catheterization

Ö. PAMUKÇU, B.S. GÖRKEM 147-151

Olgu Sunumları / Case Reports

Üst ekstremitte yerleşimli Alveolar Soft Part Sarkom: Olgu sunumu ve literatür gözden geçirilmesi

Alveolar Soft Part Sarcoma located at the upper extremity: A case report and review of the literature

B. ERDOĞAN, Y. ÖZÇELİKÖRS, K. ÇİVİ ÇETİN 152-156

Onikomadezis ile seyreden ve küçük çaplı salgına yol açan bir atipik el-ayak-ağız hastalığı olgusu

A case with atypical hand-mouth-foot disease accompanying with onicomadesis and a small-scale outbreak

B. ALDEMİR KOCABAŞ, A. KARBUZ, N. DOĞULU, T. TURAL KARA, G. BOLKENT, E. ÇİFTÇİ, E. İNCE 157-160

Apendiks epiploika torsiyonu: Nadir bir akut batın nedeni

Torsion of epiploic appendices: An uncommon cause of acute abdomen

M. MERT, A. SAYAN, Y. ÖRNEK, T. ÖZDEMİR, G. KÖYLÜOĞLU 161-163

Ailesel Akdeniz ateşi ve uzamış febril miyalji sendromu: Olgu sunumu

Familial Mediterranean fever and prolonged febrile myalgia syndrome: Case report

Ö. ÜZÜM, P. GARİPÇİN, M. BİLEN, C. ÖZTÜRK, M. KARAKOYUN 164-166

Editöre Mektup / Letter to the Editor

Terra firma form dermatozu: Tanısı kolaydır ama aklınıza gelirse...

Terra firma-forme dermatosis: A simple diagnosis if it is considered

Vildan MANAV, Serap KARATAŞ, Soysal BAŞ 167-168

A physician and a politician: Dr. Behcet Uz and His Health Policies

Bir hekim ve politika adamı: Dr. Behçet Uz ve Sağlık Politikaları

Hülya ÖZTÜRK, Ömür ŞAYLIGİL

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Ana Bilim Dalı, Eskişehir

ABSTRACT

The course of history is changed by the major figures. Even though the reformists and revolutionists are not always appreciated while they are alive, the pacemakers, whose value is appreciated after many years, carve out a niche in history and are recognized by the society. The physicians, surgeons, and politicians influence the society deeply in the historical process. Dr. Behcet Uz, born in 1893, has been greatly admired for his medical skills, his personality promoting common action with the community when he was a mayor, and his revolutionary health care plans executed when he was the Minister of Health. Dr. Uz has been a recognized and an appreciated statesman by many. In this study, Dr. Behcet Uz, who served as the Minister of Health for two terms between 1946 and 1948; and 1954 and 1955, and his efforts in establishing the first and second National Health Care Plans and the Health Bank, which were planned to be executed both in his ministerial terms, were analyzed. Data from the Republic Archives of the Republic of Turkey Prime Ministry, Archives of the Turkish Grand National Assembly, Official Gazettes and private newspapers of the period and face to face interviews performed with the relatives of Dr. Behcet Uz were taken into account.

Keywords: Dr. Behcet Uz, health care policies of the Turkish republic period, health care plans, children welfare, preventive medicine

ÖZ

Tarihsel gidişat büyük şahsiyetlerle değişir. Yeniliğe açık devrimci kişilikler yaşadıkları dönemde çok fazla anlaşılmasalar da tarihin gidişatını değiştiren, yıllar sonra değerleri anlaşılan ve örnek alınan kişiler olarak tarih sayfalarında ve insanların zihinlerinde yer edinirler. Tarihsel sürece bakıldığında toplumlarda hekim, cerrah, politikacılar toplumu derinden etkileyen kişilerdir. 1893 doğumlu Dr. Behçet Uz, gerek hekimlik vasıfları, gerek belediye başkanlığı sırasında toplumla ortak hareket eden yapısı, gerekse sağlık bakanı iken ortaya koyduğu devrimci sağlık planları ile büyük takdir toplamış, günümüz açısından herkes tarafından kabul ve takdir edilen bir devlet adamıdır. Bu çalışmada, 1946-1948 yılları ile 1954-1955 yılları arasında iki dönem sağlık bakanlığı yapan Dr. Behçet Uz ve onun her iki bakanlık döneminde de gerçekleştirmeyi planladığı I. ve II. Milli Sağlık Planları ve Sağlık Bankası kurulması çabaları incelenmeye çalışılmıştır. Çalışma sırasında T.C. Başbakanlık Cumhuriyet Arşivi, Türkiye Büyük Millet Meclisi Arşivi, Dönemin Resmi ve Özel gazeteleri ve Dr. Behçet Uz'un yakınları ile gerçekleştirilen yüz yüze görüşmelerin verileri dikkate alınmıştır.

Anahtar kelimeler: Dr. Behçet UZ, Cumhuriyet dönemi sağlık politikaları, sağlık planları, çocuk bakımı, koruyucu sağlık

Alındığı tarih: 09.03.2017

Kabul tarihi: 25.03.2017

Yazışma adresi: Ass. Hülya Öztürk, Eskişehir Orhan Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Ana Bilim Dalı, 26000, Eskişehir
e-mail: hulyaozturk33b@gmail.com

BIOGRAPHY

Dr. Behcet Uz was born in Buldan district of

Denizli on January 16, 1893 (see Figure 1) ^(1,2). He attended the elementary school at Hafız İbrahim Efendi's School, since it provided a brand new edu-

cation system. Since Dr. Behcet Uz did not want to go to the madrasah (an Islamic school) after the elementary school, he attended the free boarding school of Izmir High School due to his father Salih Bey's poor financial status ^(2,3).



Figure 1. Photograph of Dr. Behcet Uz (taken from family).

After completing the high school, Dr. Behcet Uz began to consider an occupation, in which he could be helpful to humans, and which has a line of work on the international platform. Combining his experiences acquired during his father's illness, Dr. Uz was inclined to study medicine and able to register to Tibbiye (Medical School) of Istanbul ^(1,2) with the help of a letter of recommendation. The prominent figures in the field of health, such as Besim Omer Akalin, Ziya Nuri, Akil Muhtar Ozden, Kadir Rasit, Adnan Adivar are one of the few Tibbiye teachers that had a major impact in the development of Dr. Behcet Uz, as well ⁽²⁾.

After his graduation, Dr. Behcet Uz served as a pediatrician in Istanbul and then in Izmir, for a while. Alongside his career as a physician in Izmir, he served as a mayor for 10 years. Dr. Uz claims his place in history among the legendary mayors. After his mayorship in Izmir, Dr. Uz took another step in politics and served as a Member of Parliament and minister in the Turkish Grand National Assembly. At first, he served as the Minister of Commerce, then as the Minister of Health for two terms ^(2,4).

Dr. Behcet Uz, passed away in Izmir, in 1986, and he has been commemorated on his death anniversary every year ⁽¹⁾. As a symbol of their affection, the citi-

zens of Izmir helped erect the statue of Dr. Behcet Uz in the Izmir Culture Park and Fairground, while Dr. Uz was alive ^(2,4).

INTRODUCTION

Dr. Behcet Uz was an exceptional person who had been aware of his occupation's effects on human life, and had duly performed his duties. It was clear from the face to face meeting that conducted with his daughter, Mubeccel Versan, in Istanbul-Vanikoy for this study, Dr. Behcet Uz had a compassionate personality alongside his hardworking and diligent nature. Dr. Uz treated patients three days a week for free while he was the superintendent of the Pediatric Clinic at Memleket Hospital, and he also treated patients for 25 kuruş (1 lira equals 100 kuruş) in Fakirler Drug Store when he was first settled in Izmir ^(1,2).

It is a must to mention briefly Dr. Uz's career before he was appointed to be the Minister of Health. Dr. Behcet Uz became the alderman of Izmir in 1930. Among other posts, Dr. Uz served as the superintendent of the Pediatric Clinic at Memleket Hospital of Izmir, as a college physician, and as deputy chief physician of Aydin Railroad Campaign until 1930 ⁽¹⁾. While serving as the alderman, Dr. Behcet Uz, who systematically put forward the fallacies in the works executed by the municipality at the meetings, was offered the mayorship. Dr. Uz, who took over Izmir in a poor condition, had been elected as a mayor three times in a row for 10 years ^(1,2).

His first project was to have the Ataturk statue, which had been planned to be erected in Izmir. Dr. Uz had the sculpture erected in Cumhuriyet (Republic) Square, in 1932 ⁽¹⁻³⁾. Later, he put the expo construction project into effect in a district, where the Hotel Ephesus is located in Izmir, today. The expo project led to the fair project in the course of time ^(3,4). While many citizens of Izmir, party members, and the community thought that it was only a dream, the foundations of the Culture Park were laid on January 1, 1936. Dr. Behcet Uz who turned the district, consisting of isolated slums and piles of rubble, into the "Culture Park and Fairground," unveiled the Izmir International Fair on September 1, 1936 ^(2,4). The

founder and the President of the Republic of Turkey Mustafa Kemal Atatürk mentioned Dr. Behcet Uz, who was appreciated by the senior statesman, as “our doctor” with a sincere approach in the opening ceremony, in which the President Mustafa Kemal Atatürk, the Prime Minister Ismet Inonu, and Pahlavi the Shah of Iran, participated.

The Behcet Uz Pediatric Hospital, whose foundations were laid in 1937 and opened in 1947, is the first children’s hospital of Turkey and has been serving ever since ^(2,3,5). Dr. Behcet Uz, who served in high-ranking positions in the Society for the Protection of Children, Medical Society, Chamber of Doctors and Tuberculosis Control Society, which was founded by him during his career in Izmir, gained recognition in a short period among the community in Izmir due to his nature of minimizing the bureaucratic difficulties for the community ^(2,6).

The fair, which was characterized as a dream by many, and the first children’s hospital were successfully completed with the earnest and diligent efforts of Dr. Behcet Uz. The desired, but not dared novelties were put at the disposal of the citizens of Izmir.

Undoubtedly, all the work he had done aroused the interest of the statesmen in Ankara. After the private meetings with Ismet Inonu, Dr. Behcet Uz agreed to take a seat in the Turkish Grand National Assembly ^(1,2). After Dr. Kazim Samanlı, the Member of Parliament from Denizli passed away in 1941, Dr. Behcet Uz was elected on behalf of as a new Member of Parliament. Dr. Behcet Uz, who took office upon his certificate of election was sent to the Prime Minister by the Ministry of Interior (see Figure 2), was registered in the file ⁽⁷⁾ (see Figure 3) exclusive to Turkish Grand National Assembly Members, with the Registration No: 1142, File No: 270, and Envelope No: 18.

According to the Official Gazette No. 5154 and dated July 10, 1942, Dr. Behcet Uz was appointed to be the Minister of Commerce in Sukru Saracoglu’s government on July 9, 1942. He retired from the office on March 9, 1943. He worked as a Party Supervisor for CHP Istanbul until he became the Minister of Health in 1946, and kept his interest in functioning of the party ^(1,2).

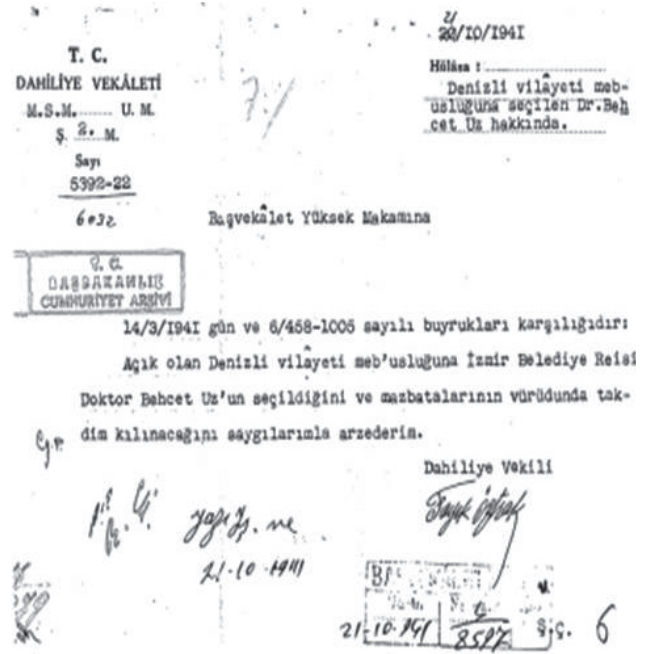


Figure 2. Document sent by Ministry of Interior to the Prime Minister Regarding Dr. Behcet Uz on being Denizli Member of Parliament: Republic Archives of the Prime Ministry.

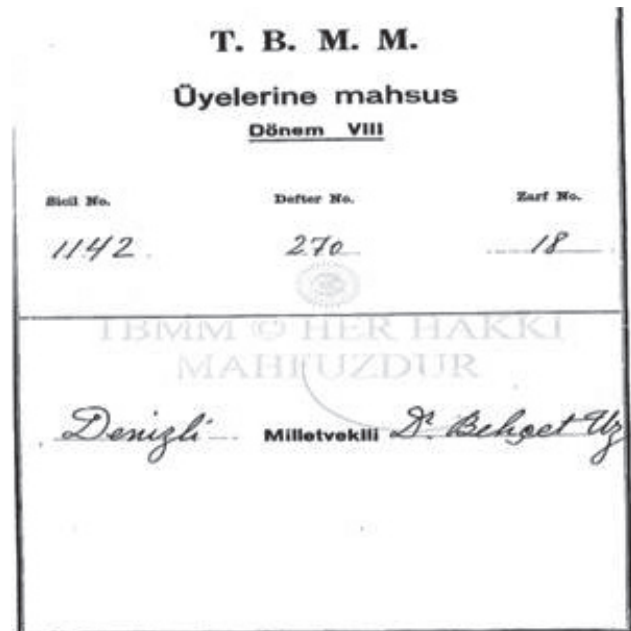


Figure 3. Turkish Grand National Assembly Registry Log: Denizli Member of Parliament.

Dr. Uz as the Minister of Health (1946-1948) and the First Ten-Year Health Plan

Dr. Behcet Uz was elected during the eighth legislative session again ⁽⁸⁾, and was appointed as the

Minister of Health in the fifteenth cabinet on August 7, 1946 ^(2,9). Thus, in 1946, Dr. Behçet Uz had a chance to provide service in the field of health.

When Dr. Behçet Uz was the Minister of Health, many problems were still present in the country. Dr. Behçet Uz, who primarily evaluated the health care system, witnessed the severity of the diseases like malaria, trachoma, pertussis, cancer, and tuberculosis; lack of health care personnel and multitude of hospital problems, lack of beds, and the necessity for the well-trained health care personnel in order to combat these difficulties ⁽¹⁰⁾. Dr. Behçet Uz prepared a ten-year plan also known as “Dr. Behçet Uz Plan,” which composed of a variety of factors relating to the health on the conditions of that day, and aimed at spreading the Health Center practices around the country, and announced them to the public in 1946 ⁽¹¹⁾.

The plan, which was fundamentally put forward to meet the needs of the country and solve the problems relating to health, consisted of six important issues summarized below.

1. Establishing and spreading the preventive medicine organization,
2. Providing the villages and villagers with a health organization,
3. Training the existing and upcoming health personnel in accordance with the existing conditions,
4. Renewing the existing hospitals and health organizations, according to the necessities of the time,
5. Setting up full complement of health facilities in all provinces,
6. Establishing National Health Bank or National Health Insurance Institution and Health Funds in order to deal with these issues most successfully ⁽¹²⁾.

The purpose of the first article of the plan, the preventive medicine, was to prevent the fellow citizens from getting ill. The key elements of the plan were to establish crucial organizations to inform everyone regarding the child care, protection from various diseases, health education, and training the personnel ^(12,13).

According to the second, third, and fourth articles of the plan, it was necessary to optimize the existing hospitals and health facilities, according to the neces-

sities of the time and technology. As specified in the plan, almost all of the hospitals owned by the private equities and municipalities were in a miserable condition. Therefore, all the private and municipal hospitals shall be transferred to the Minister of Health, and shall be united with the other health facilities of the Ministry ^(1,2).

According to the fifth article of the plan, new facilities and health centers, which would meet all kinds of health and social needs in terms of the personnel and organization similar to a Medical Faculty, were going to be established based on the seven regions of the country. Considering the hospitals owned by the public, private equities, municipalities, minorities-institutions and individuals; the number of beds were 16364 in that period. 7500 of them were in Istanbul. According to the statistics, 8.5 beds were available for ten thousand people. This number should have been increased to 24 ^(14,15).

In order for the health plan to be implemented, 623 million Turkish liras were required. In this case, 50-55 million Turkish liras were going to be spent. There weren't any financial resources other than those of the government in order to implement this plan. The government's resources were not favorable in these circumstances. Therefore, the health facilities must have been established with the help of insurance premium revenues by forming health insurance in order to eliminate the financial gap ⁽¹⁵⁾.

The reason why the “Health Insurance Funds” were established was to provide the insurance holders with treatment when they are ill, lose their payments, and to pay maternity benefit and fund to the pregnant women with the help of subsidies. Providing subsidy in case of death as part of insurance was also in to do list ⁽¹⁶⁾.

According to the second-page article of Aksam Newspaper dated August 13, 1947, Health Insurance Draft Law was to be discussed and presented to the assembly within two weeks. When the draft was presented to the Assembly, it received great compliments by the members ^(14,17).

The Health Insurance System was implemented in the United States of America (USA) in the same years, and millions of people benefited from the

system. Especially the workers in the USA, which had been focusing on this issue with the intention of protecting its citizens against the hazardous industry since 1921, participated in this system. This system was in such a big demand that some of the employers were able to provide free treatment depending on their financial statuses. USA was able to provide their citizens with treatment by installments in 31 out of 48 states in six years.

The Health Plan, which turned into a draft law in about a year and a half, was accepted by the Council of Ministers and four commissions of Turkish Grand National Assembly; however, it did not become a law due to the government changes. The draft was withdrawn by the new Minister of Health, Dr. Kemal Beyazit^(2,11).

The First Ten-Year Health Plan had caused a stir in the community and it was neither put into action legally during Dr. Behcet Uz's term, nor after him. No concrete step was taken until 1948, even after Dr. Behcet Uz became the Minister of Health. Not even a year passed, the plan, which was once highly praised when presented to the assembly as a draft, was criticized for being unrealistic^(11,18). Even though it was not successful, it can be stated that the plan, which was put forward with the intention of providing the services, which are now carried out by today's health care centers, was ahead of their time in terms of politics in 1947.

Other Health Care Services Provided by Dr. Behcet Uz (1946-1948)

Dr. Behcet Uz supported establishing faculties and hospitals countrywide. He announced that the dispensaries would be built with the intention of increasing the number of beds⁽¹⁹⁾, along with establishing a big worker's hospital in Istanbul⁽²⁰⁾.

Dr. Behcet Uz himself took part in establishing health institutions such as hospitals and sanatoriums nationwide. He expressed that "these missions will speed up" in the opening ceremony of the new pavilion of the Heybeliada Sanatorium^(20,21). The nationwide contagious diseases of the period, such as tuberculosis, malaria, plague, pertussis, and cholera were eliminated with the implementation of the most

recent vaccinations⁽²²⁾.

Dr. Behcet Uz, who put major importance on nationwide tours between 1946 and 1948, tried to follow the developing conditions in the country in person. Izmir, Manisa, Aydin, Trabzon, Zonguldak, Heybeliada, Istanbul, East and Southeastern Anatolia were especially inspected by the Ministry⁽²³⁾. The southern regions, where malaria and trachoma were reported, were continually kept in under control in order to facilitate leading a quality and healthy life⁽²⁴⁾. Dr. Behcet Uz himself participated in opening ceremonies of the hospitals in this region. Dr. Behcet Uz kept in touch with abroad as well, and he was always a close relationship, especially with USA. He was invited by the Rockefeller health organizations in Britain and in USA in around 1948. He continually followed the success of USA regarding the Health Funds and this accomplishment was a source of inspiration when he was implementing his own plan⁽²⁵⁾.

Dr. Behcet Uz's Years in the Democratic Party and His Projects as the Minister of Health

Together with the changes made in the elections of 1950, the ruling party had been the Democratic Party for a long while. The health system implemented in the rural area before the Democratic Party was not successful. The members of the Democratic Party, who were stating that the "Examination and Treatment House" system implemented in the field of health in the country, must have been abandoned, and were of the opinion that it was necessary to spread the "Health Centers"^(11,26-28).

After the elections of May 2, 1954, the new legislative session of Turkey started. In the twenty-first term Democratic Party cabinet, which won the elections, Dr. Behcet Uz became the Minister of Health. Dr. Uz initiated his second term as the Minister of Health by studying the developments that took place after him. Dr. Behcet Uz announced his project titled "Researches on National Health Program and Health Bank" on December 8, 1954^(2,28,29). The project was a follow-up for his first National Health Plan in order for him to carry out the health program this time.

Turkey's health care conditions and aims in the Health Program of 1954 were announced as follows:

1. Establishing a board of health in the districts

in the form of an organization in order to protect and control the health of the towns and villages, where approximately 85% of the population lives, and take the necessary measures quickly as a matter of urgency to decrease the diseases and deaths. This organization shall be able to operate both as a protective and curative mission within the health centers.

2. The provincial hospitals shall be equipped with modern equipment. The number of beds shall be increased so that they can catch up progress, technic, and at the same time satisfy the current requirements.

3. With respect to the wideness of the country, the national population is small and sparse. Fully equipped health districts, which will cover all the regions, shall be established.

4. A protective health organization against the contagious diseases, which sicken or kill the population groups in a mass, shall be made ready for activity in every part of the country.

5. The infant formulas imported from abroad both cost a lot and had negative outcomes. The child foods shall be produced at home for cheaper prices with beneficial nutrients and their producers shall be subsidized.

6. The hot springs and healing waters in Turkey, which are not adequately benefited for centuries, shall be offered to the community as modern aqua therapy facilities ^(29,30).

The preliminary preparations for the second health plan, which was planned to be completed in ten years, were achieved. Annual statistics on the number of deaths, childbirths and contagious diseases in the country were prepared ⁽³¹⁾.

Especially the preventive medicine was given importance in the program and thus it was aimed to decrease the load of the hospitals. The health facilities shall be established based on the district and thus when providing treatment, the congestion in several major cities shall be prevented. The services, which were addressed in seven regions in the previous health plan, shall be increased to sixteen regions according to "District Board of Health" system. These regions were thought to be Ankara, Antalya, Bursa, Diyarbakir, Elazig, Erzurum, Eskisehir, Istanbul, Izmir, Konya, Sakarya, Samsun, Seyhan,

Sivas, Trabzon, and Van ⁽³⁰⁻³²⁾.

The purposes listed under the title of "District Board of Health" in the plan was the rearrangement of the "health center" operations in terms of enforcement. The district board of health consisted of the public health and preventive medicine services of the central district and the boroughs and villages which were parts of this central district. It was planned that the professional, technical, and administrative personnel alongside the governmental and municipal doctors would be employed by the district board of health, and one of the governmental doctors was going to be the chief of medicine. The district board of health was to function in districts where health centers were located. The District Board of Health, which was going to perform in the suitable parts of the hospitals was going to be able to coordinate with the hospital administrations.

The preventive medicine services were the primary services among those provided by the District Board of Health. Keeping the statistics for births, deaths, and patients, protecting mother's and children's health, fighting against the social diseases such as tuberculosis, malaria, and pox could be considered as the services among the preventive medicine. Ensuring patient admission to the hospitals, registering the patients to the hospitals, performing polyclinic services, determining the examination and treatment costs and assisting the community when providing these services could be considered among the Curative Medical Services provided by the District Board of Health ⁽³⁰⁻³²⁾.

Dr. Behcet Uz brought up the establishment of the Health Bank again in 1954, in order to provide the services planned to be executed in accordance with the plan as mentioned above. Regarding the establishment of the Health Bank, the objectives included insuring the community for a fee, covering treatment costs of those who did not have health insurance and could not cover their own expenses with the help of the special administration's budget, financing the health expenses by establishing the Health Bank, monitoring the production of the medical goods such as medications, serums and vaccinations, and establishing industrial institutions which could provide the infant food, such

as milk and formula. Collecting taxes on alcoholic beverages was also part of the plan ^(33,34).

Dr. Behcet Uz hoped to execute the plan, which was not accomplished when he was a member of the Republican Party. When Dr. Uz became a member of Democratic Party; the president of Democratic Party, Adnan Menderes promised him, saying “perhaps, you may be able to pass the plan that you could not.” Even though the Health Plan had been favored and as well as promoted by the whole cabinet of Democratic Party, it was hindered by the investigation committee of the assembly and was not implemented. Dr. Behcet Uz, who was promised to be able to implement the plan, filled with sorrow from the incident and resigned from the Minister of Health soon after, saying “the projects that could have been beneficial for the country are prevented by unreasonable conditions and the nation suffers from it” ^(2,5).

Other Health Care Services Provided by Dr. Behcet Uz (1954-1955)

During the time Behcet Uz was assigned in the Democratic Party, he put a lot of importance on opening the hospitals. It was planned to build a Worker’s Hospital with 560 beds on Istanbul Samatya Street; as well as a Tradesmen Hospital, which was planned to be built around that time. Increasing the number of beds in the country by building worker’s hospitals in Istanbul, Izmir, Bursa, Samsun and Eskisehir was also considered ^(33,34).

Dr. Behcet Uz, who increased the measures in order to solve the problems regarding the hospitals, had the “Hospital Regulations” formed, and helped it to obtain the Council of Ministers’ approval. Measures, which would ensure that the hospitals would operate better and prevent the waste of drugs, food, and equipment, were taken within these regulations ^(35,36).

The scarcity of medications, primarily scarcity of the antibiotics, raised major concerns in the country in 1954. The Minister of Health raised special funds and announced that “2.5 million Turkish liras worth drug funds will be allocated” in order to be able to solve the problem. It was aimed to open medicine cabinets where there were no pharmacists by means of the Medicine Cabinet Regulations ⁽³⁷⁻⁴⁰⁾.

Nineteen fifties, and sixties were significant periods for the Turkish Ministry of Health in the fight against tuberculosis, malaria, trachoma and sexually transmitted diseases ^(11,40,41). The fight against the contagious diseases was based upon healing the patients and then protecting the community from contracting these diseases by means of preventive medicine applications within the concept of a plan.

Coup D’état of May 27, 1960 and Days in Yassıada

A military coup took place in Turkey on May 27, 1960. Thus, the Turkish Armed Forces annulled the Democratic Party government and prohibited other political parties ⁽⁴²⁻⁴⁴⁾.

Dr. Behcet Uz, who was a Democratic Party member of parliament, had been arrested with the second order of arrest ⁽⁴⁵⁾, and was sentenced to four and a half years in prison following the trials. Later, Dr. Behcet Uz, who was sent to Kayseri prison, was given early release from prison with an amnesty.

CONCLUSIONS

The new Turkish Republic was officially founded in 1923. The state, which was in a war since the second half of the nineteenth century, had many health issues. The Model for State Doctors, which was applied in the late Ottoman Empire, was aimed to be maintained in the new Republic, as well.

Dr. Behcet Uz, who meticulously analyzed all the studies conducted in the past, attributed the reason why the state was in such condition in health explaining that the Turkish Republic was a novel Republic at the time, financial shortage arising from the second World War and that the country did not follow a specific plan and protocol in the missions conducted up until then. Therefore, Dr. Uz scheduled his plans that would be implemented in both his ministerial terms and proceeded in accordance with his plans.

While Dr. Uz pointed out the importance of establishing health centers within a plan, implementing preventive medicine applications, and eliminating the contagious diseases; he solved the health problems dating back to the previous terms. He also interfered

with the financial issues and avoided the mistakes made by his predecessors. Even though both of the prepared plans had been approved in the assembly, they were not implemented since they did not receive sufficient support from the state.

While Dr. Behçet Uz conducted meticulous studies when preparing Health Care Plans, he put in efforts implementing the health care procedures similar to those of other countries, particularly the USA. These two statements were significant since they signify Dr. Behçet Uz's objectives as the Minister of Health, which were innovative and in favor of the developments in the world.

The innovations aimed at both plans are today's trending values. Dr. Behçet Uz, who tried to prepare and implement these plans in a period when there were a variety of material and moral problems after long work hours, is a foresighted, brave and decisive statesman who has been remembered and mentioned today. The studies put forward by him have been the reason why Dr. Behçet Uz is respected and appreciated.

"Dr. Behçet Uz, the Man Who Enabled İzmir to Breathe," led an honorable life and dedicated his whole life to his citizens, society, and his beautiful İzmir. With his opinions and actions that affected his period, Dr. Uz has been one of the primary figures that changed the course of Turkish Republic's history.

The important steps, which were taken in forming the health policies in this period, primarily the community health care, also contributed to the approaches and health policies within the period after his post.

Dr. Behçet Uz was not only a physician but also a societal leader who took an important role in the community. He has been among the people that can be taken as an example by the young physicians with his revolutionist nature that resisted against the false applications and duly performed the duties.

Acknowledgments

The authors would like to thank the daughter of Dr. Behçet Uz, Mubeccel Uz Versan and his son Ethem Uz for sharing Dr. Uz's relationships in real life for this study, the president of the İzmir Chamber of Commerce Business Committee Sancar Maruflu and his son-in-law Prof. Dr. Munci Kalayoglu.

Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declare no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

REFERENCES

1. Güzel İzmir Dergisi. Dr. Behçet Uz. September 24, 1999; Issue no: 5, Güzel İzmir Dergisi. August 26, 2000; Issue no: 8.
2. Uz B. Atatürk'ün İzmir'i, Bir Kentin Yeniden Doğuşu, In:L.Ece Sakar (ed). [İzmir of Atatürk, Rebirth of a City], Türkiye İş Bankası Yayınları, İstanbul, 2007. p.1-178.
3. Akyüz Levi EA. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Cephe Renovasyonu ve Çevre Düzenlemesi [Dr. Behçet Uz Children's Hospital Facade Renovation and Landscaping]. Yapı Dergisi 2004; Issue no. 267: 710-5.
4. Dr. Behçet Uz Archive Documents belonging to Sancar Maruflu.
5. Diker HI. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Tarihi ve 1947-1954 Yılları Faaliyetleri [Dr. Behçet Uz Children's Hospital History and Activities of 1947-1954 years], Gayret Basımevi, İzmir, 1954. p. 13-14.
6. İzmir Eski Belediye Reisi, Ticaret ve Sağlık Vekillerinden Dr. Behçet Uz'un Biyografisi. [Biography of Dr. Behçet Uz who is former Mayor of İzmir, Chairman of Trade and Health]. İzmir. 1967, p.1-2.
7. Güneş I. Parlamento Tarihi [History of Parliament], 2nd Volume, Türkiye Büyük Millet Meclisi Vakfı, Ankara, 1999. p.201.
8. Türkiye Büyük Millet Meclisi Albümü 1920-2010. 1st Volume. 1920-1950, Türkiye Büyük Millet Meclisi Basın Halkla İlişkiler Yayınları, 2010.
9. Dirican R. Dr. Behçet Uz ve Ulusal Sağlık Planı [Dr. Behçet Uz and His National Health Plan]. Toplum ve Hekim 2001; Volume 16, Issue no.6: 465,466,467.
10. Ulus Newspaper. April 13, 1947, p.2.
11. Aydın E. Türkiye'de Sağlık Teşkilatlanması Tarihi [History of the Organization of Health in Turkey]. Naturel, Ankara, 2002. p.33-49.
12. Aksam Newspaper. July 20, 1947, p.3; Aksam Newspaper. September 11, 1947, p.3.
13. Türkiye Büyük Millet Meclisi Tutanak Dergisi [Report Journal of Turkish Grand National Assembly]. 1947. 3;547-75.D.8.
14. Cumhuriyet Newspaper. October 26, 1946 p.3; Cumhuriyet Newspaper. January 3, 1948, p. 1.
15. Aksam Newspaper. May 26, 1947, p.3.
16. Türkiye Büyük Millet Meclisi Tutanak Dergisi [Report Journal of Turkish Grand National Assembly], 1948. 8;711-43.D.8.
17. Aksam Newspaper. August 13, 1947, p.2.
18. Aksam Newspaper. July 2, 1947, p.1.
19. Aksam Newspaper. January 3, 1947, p.2.
20. Aksam Newspaper. January 4, 1947, p.1.

21. Cumhuriyet Newspaper. September 29, 1946, p.2.
22. Aksam Newspaper. May 6, 1947, p.4; Aksam Newspaper. February 3, 1948, p.4.
23. Ulus Newspaper. July 22, 1947, p. 9; Ulus Newspaper. July 31, 1947, p.2.
24. Aksam Newspaper. February 12, 1947, p.2.
25. Cumhuriyet Newspaper. May 16, 1950, p.1.
26. Türkiye Büyük Millet Meclisi Zabıt Cerideleri, 1954.
27. Aksam Newspaper. January 27, 1955, p.4.
28. Demirel H. Çok Partili Siyasi Hayata Geçerken Sağlık Politikaları [Multi-Party Political Life in passing Health Policy]. Sağlık Dergisi, e-magazine, Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü, Issue no: 20, p.1.
29. Akdağ R. Nereden Nereye, Türkiye Sağlıkta Dönüşüm Programı [From where to where, Turkey Health Transformation Program]. Ankara, November 2002-June 2007.
30. Resmi Gazete. July 7, 1955, Issue no: 9048, p.12289-95.
31. Aksam Newspaper. January 6, 1955, p.1; Aksam Newspaper. January 23, 1955, p.2; Aksam Newspaper. January 31, 1955, p.1.
32. Aksam Newspaper. June 19, 1954, p.3.
33. Resmi Gazete. April 4, 1955, Issue no:8972, p.11466.
34. Aksam Newspaper. January 6, 1955, p.1; Aksam Newspaper. April 11-12, 1955, p.1-3.
35. Aksam Newspaper. June 18, 1954, p.3; Aksam Newspaper. March 3, 1955, p.3.
36. Resmi Gazete. Kararname. April 4, 1955, Issue no: 8972, p.11465-11495.
37. Türkiye Büyük Millet Meclisi Zabıt Cerideleri. May 13, 1955, 1st Volume, Issue no: 75, p.226.
38. Hurriyet Newspaper. May 28, 1954, p.7.
39. Resmi Gazete. March 3, 1955, p.11269-70.
40. Hurriyet Newspaper. June 1, 1954, p.1; Hurriyet Newspaper. May 10, 1955, p.1.
41. Aksam Newspaper. April 27, 1955, p.3.
42. Abadan N. Ü. Bürokrasi [Bureaucracy]. AÜSBF Yayınları, Ankara, 1959. p.73-192.
43. Turgut H. Menderes, Zorlu, Polatkan'ın Yapıtılmayan Savunmaları [Not Built Defenses of Menderes, Zorlu and Polatkan]. ABC Ajansı Yayınları, İstanbul, 1988. p.22,32-36.
44. Göksu S. Darbeler, Demirkıratlar ve 27 Mayıs [Beats, Demirkırats and 27 May]. Anahtar Kitaplar Yayınları, İstanbul, 1993. p.81-90.
45. Republic Archives of the Prime Ministry, document number 030-01-45-272-1.

Midterm evaluation of echocardiographic examination, cardiac catheterization findings and surgical results of patients with congenitally corrected transposition of great arteries: A single center experience

Konjenital düzeltilmiş transpozisyonlu hastaların ekokardiyografik, kardiyak kateterizasyon ve cerrahi sonuçlarının orta dönem değerlendirilmesi: Tek merkez deneyimi

Mustafa Orhan BULUT, İlker Kemal YÜCEL, Şevket BALLI, Emine HEKİM YILMAZ, Ayhan ÇEVİK, Ahmet ÇELEBİ

Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Hastanesi, İstanbul

ABSTRACT

Congenitally corrected transposition of the great arteries (cc-TGA), is also defined as double discordance and ventricular inversion.

We conducted a retrospective evaluation of medical records of 79 patients diagnosed and followed-up with congenital transposition of great arteries between December 1993 and January 2014 at our pediatric cardiology department.

Of 79 patients included in the study, 46 (58.2%) were male, mean age at diagnosis was 40±39.25 months and the mean follow-up time was 56±39.4 months. Thirteen (16.5%) patients had atrial situs inversus. The most common concomitant abnormality was found to be ventricular septal defect (29.1%). Fourty-five patients had pulmonary stenosis either in the form of valvular, sub-valvular or both together. Twelve (15.2%) patients had pulmonary atresia. Systemic atrioventricular valve (AV) regurgitation was present in 51 (64.6%) patients, whereas 2 (2.5%) patients had severe systemic AV valve regurgitation. Ebstein-like AV valve was detected in 5 (6.3%) patients. Transcatheter interventions included ductal stent implantation (n=5; 6.3%), left ventriculopulmonary artery conduit angioplasty (n=2; 2.5%), RV-PA conduit angioplasty (n=1; 1.3%) and pulmonary balloon valvuloplasty (n=2; 2.5%). Eleven (13.9%) patients underwent interventional therapeutic cardiac catheterization. Glenn anastomosis was performed in 16 (20.3%) patients. Nine (11.4%) patients required a permanent pacemaker implantation.

Individualization of treatments and managements for the patients is of prognostic importance for these patients needing lifelong follow-up due to the large number of accompanying anomalies and different degrees of abnormalities in cc-TGA patients.

Keywords: Congenitally corrected transposition, pulmonary stenosis, atrioventricular block

ÖZ

Kongenital düzeltilmiş büyük arter transpozisyonu, atriyoventriküler, ventriküloarteryal diskordans olarak tanımlanır.

Aralık 1993-Ocak 2015 tarihleri arasında pediatrik kardiyoloji bölümünde takip edilen 64 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmamız 79 hastadan oluştu. Hastalarımızın 46 (%58,2)'si erkek, ortalama tanı yaşı 40±39,25 ay, ortalama takip süresi 56±39,4 ay idi. On üç (%16,5) hasta atriyal situs inversus idi. En sık eşlik eden anomali ventriküler septal defekt (%29,1) idi. Kırk beş hastada valvular ve/veya subpulmoner stenoz vardı. Hastaların %15,2'si pulmoner atrezik idi. Sistemik atriyoventriküler kapak yetersizliği 2 hastada ağır idi. Beş hastada (%6,3) Ebstein benzeri triküspid kapak yapısı belirlendi. Beş hastada ductal stent, 2 hastada sol ventrikül-pulmoner arter (PA) konduit anjiyoplasti, 1 hastada sağ ventrikül-PA konduit anjiyoplasti, 2 hastada pulmoner balon anjiyoplasti uygulandı. On altı hastaya Glenn anastomozu uygulandı. Hastaların %11,4'ünde kalıcı pil implantasyonu gerektiren atriyoventriküler tam blok saptandı.

Bu hastalarda farklı derecelerde anomalilerin eşlik etmesi nedeniyle ömür boyu takip ve tedavi prognostik önemlidir.

Anahtar kelimeler: Konjenital düzeltilmiş transpozisyon, pulmoner stenoz, atriyoventriküler blok

Alındığı tarih: 14.12.2016

Kabul tarihi: 30.04.2017

Yazışma adresi: Doç. Dr. Şevket Ballı, Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Hastanesi, Kadıköy, 34660, İstanbul

e-mail: drsevkettballi@hotmail.com

INTRODUCTION

Congenitally corrected transposition of the great arteries (cc-TGA), also termed as double discordance and ventricular inversion or physiologically corrected transposition of the great arteries, is a rare defect characterized by the combination of atrioventricular and ventriculoarterial discordance, which comprises about 0.5% of all congenital cardiac anomalies ⁽¹⁾. There is a heterogeneous group of patients and highly variable clinical course associated with the presence and severity of accompanying abnormalities such as ventricular septal defect (VSD), pulmonary stenosis (PS)/atresia, Ebstein-like malformation of the tricuspid valve ⁽²⁾. Long-term survival and, if possible, morphological right ventricular dysfunction and tricuspid regurgitation counter-acting the systemic circulation are important prognostic determinants in these patients ⁽³⁻⁵⁾. Surgical procedures include conventional repair (atrial septal defect and VSD closure, elimination of PS, isolated tricuspid valve repair), anatomic repair (double switch operation; atrial switch and arterial switch), and Fontan-type repair options ⁽¹⁹⁾. Due to the negative consequences of conventional surgery in which morphologic right ventricle will be the systemic ventricle, as an alternative double switch procedure which restores morphologic left ventricle to the systemic circulation emerged. In patients with congenital corrected transposition of the great arteries, the possibility of congenital or postoperative AV (atrioventricular) block and the tachyarrhythmia is increased due to the conduction system abnormalities and potential instability. A life-long follow-up is required because the possibility of the development of complete AV block after the diagnosis is estimated to be 2% per annum ^(7,8).

In this study, we aimed to present our experiences by conducting retrospective analysis of the echocardiographic findings, cardiac catheterization findings of those with an indication, need for a permanent pacemaker, and surgical/transcatheter interventional procedures among cc-TGA patients diagnosed and followed-up in our pediatric cardiology and cardiac surgery departments.

METHODS

Patient group: We conducted retrospective evaluation of medical records of 64 patients diagnosed and followed-up with congenital transposition of great arteries between December 1993 and January 2013 at our pediatric cardiology department. The study was approved by the local ethics committee. Patients who did not participate at a regular follow-up were excluded from the study. We analyzed the demographic data and transthoracic echocardiographic findings of all patients, the records of 15 patients with an indication for cardiac catheterization, the records of medical treatment and surgical treatment, and follow-up records of patients with an indication of pacemaker placement.

Transthoracic Echocardiography

The diagnosis of cc-TGA was confirmed by the presence of a combination of AV discordance and VA discordance. We used GE Philips IE33 cardiovascular ultrasound systems (Philips Medical Systems, Andover, MD, USA) with a 2-D, M-mode and color Doppler data. We performed segmental analysis of visceral and atrial situs, atrioventricular and ventriculoarterial (VA) connections, atrioventricular valves, interatrial septum (IAS) and interventricular septum (IVS), the relationships of the great arteries and accompanying pathologies.

Cardiac Catheterization

A Philips Advantx LC/LP device (GE Healthcare, USA) was used for invasive measurements and transcatheter interventions.

Statistical analysis:

Data analysis was performed with the help of SPSS for Windows, version 15 (SPSS Inc., Chicago, IL, United States). Continuous variables were tabulated in the form of mean ($\pm$ standard deviation) or median, as appropriate (range). Nominal data distribution was described as absolute number (percentage). Differences between groups were compared by Student's t-test or the Mann-Whitney U test depending on the distribution. Nominal data were analyzed

by the chi-square test or Fisher's exact test as appropriate. A p-value lower than 0.05 was the threshold for statistical significance.

RESULTS

Of 79 patients included in the study, 46 (58.2%) were male, and mean age at diagnosis was 40 ± 44.25 months and the mean follow-up period was 56 ± 39.4 months. Thirteen (16.5%) patients had atrial situs inversus. The most common great artery relationship was found to be L-TGA in 58 (73.4%) patients, whereas D-TGA was found in 15 (19%) patients. The most common concomitant abnormality was found to be large inlet to outlet VSD in 23 patients (29.1%). Forty-five patients had pulmonary stenosis either in the form of valvular, subvalvular or in combination. Twelve (15.2%) patients had pulmonary atresia. According to initial diagnosis 42 (53.2%) patients had VSD with pulmonary stenosis. Systemic AV valve regurgitation was present in 51 (64.6%) patients, whereas 2 (2.5%) patients had severe systemic AV valve regurgitation. Ebstein-like AV valve was detected in 5 (6.3%) patients. Six (7.6%) patients had no associated cardiac anomalies. Fourteen (17.7%) patients had pulmonary hypertension. Forty-five (56.9%) patients underwent surgical intervention. Conventional surgery repair were applied in 11 patients. Eleven (13.9%) patients underwent interventional therapeutic cardiac catheterization. Nine (11.4%) patients required a permanent pacemaker implantation, of whom 6 patients developed postoperative AV block (Table 1). Echocardiographic findings of the patients are shown in Table 2. Diagnostic cardiac

catheterization findings are presented in Table 3. Mean PAP (pulmonary artery pressure) was 30 ± 25.71 mmHg, mean PAP systolic was 43.14 ± 35.76 (11-107) mmHg, mean Rp (pulmonary vascular resistance) was 7.7 ± 5.3 (2.1-16.2) Wood U/m², and mean Rp/Rs (systemic vascular resistance) was 0.47 ± 0.21 (0.23-0.64). Palliative and definitive surgical and transcatheter interventions of the patients are presented in

Table 1. Anthropometric, structural, hemodynamic values.

	N=79
Gender (male/female)	46/33
Weight (kg, mean $\pm$ SD, min-max)	13.1 $\pm$ 10.0 (2.8-49)
Height (cm, mean $\pm$ SD, min-max)	86.8 $\pm$ 29.3 (47-158)
Atrial situs (solitus/inversus)	66/13
Dextrocardia/levocardia	26/53
Pulmonary hypertension	14
Transcatheter intervention	11
The presence of pace maker	9
Surgical treatment	45

Table 2. Echocardiographic findings of the patients.

Variables	n	%
L-TGA	58	73.4
D-TGA	15	19
Side by side	1	1.3
Anteroposterior relationship	1	1.3
VSD Location		
None	9	11.4
Large Inlet to Outlet	23	29.1
Inlet to subpulmonic	17	21.5
Doubly committed	3	3.8
Bulboventricular foramen (non-restrictive)	2	2.5
Inlet remote large	4	5.1
Inlet muscular - outlet muscular	3	3.8
Operated residual VSD	6	7.6
Perimembraneous inlet small	6	7.6
Subpulmonic	5	6.3
Pulmonary Stenosis		
None	22	27.8
At the level of atresia	12	15.2
Valvular	12	15.2
Valvular and subvalvular	18	22.8
Conduit stenosis	6	7.6
Subvalvular	8	10.1
Systemic AV Valve Regurgitation		
None	28	35.4
Mild	33	41.8
Moderate	16	20.3
Severe	2	2.5
Pulmonary AV Valve Regurgitation		
None	47	59.5
Mild	22	27.8
Moderate	9	11.4
Pulmonary hypertension		
None	65	82.3
Mild	4	5.1
Systemic	10	12.7
Other Accompanying Anomalies		
Ebstein like AV valve	5	6.3
LPA hypoplasia	3	3.8
The absence of native pulmonary artery	1	1.3
Right AV valve straddling	2	2.5
RV hypoplasia	2	2.5
LV noncompaction	2	2.5
Coarctation of aorta	1	1.3
Criss cross heart	1	1.3
Left-sided juxtaposition of atrial appendage	1	1.3

Table 4. Forty-three (43%) patients were found to be non-eligible for surgical treatment. Glenn anastomosis was performed in 16 (20.3%) patients. Transcatheter interventions included ductal stent implantation (n=5; 6.3%), LV (left ventricle)-PA (pulmonary artery) con-

duit angioplasty (n=2; 2.5%), RV (right ventricle)-PA conduit angioplasty (n=1; 1.3%) and pulmonary balloon valvuloplasty (n=2; 2.5%) (Table 4).

DISCUSSION

In this study the data of demographic, echocardiographic and catheterization findings of 79 patients with cc-TGA, and the experience of a single center on surgery and interventional cardiac catheterization were analyzed retrospectively. Several studies have estimated the incidence as 2.6 to 8.6 per 1000 live births ^(1,9). A variable clinical course and long-term follow-up results have been reported in cc-TGA patients, which are heterogeneous group of patients because of having a rare anomaly and the presence of numerous accompanying anomalies ^(9,11). In our study, a male predominance was reported with a rate of 58.2%, which is consistent with the literature. In the studies, the age at diagnosis was found to be in a wide range from 1 day to 80 years based on accompanying abnormalities ⁽¹⁰⁾. In our study, the median age at diagnosis was 53.7 months with a range of 1 day to 28 years. Although situs solitus was detected in most cases, the incidence of situs abnormalities was reported to be 34% in pediatric series, and the patients with situs inversus presented with fewer Ebstein-like malformations, spontaneous complete AV block and long-term complications ⁽¹¹⁾. In our patient group 79.7% of the patients had situs solitus. No significant difference was found between the situs solitus and situs inversus groups in terms of accompanying anomalies, treatment regimen and development of AV block ($p>0.05$). The presence of anomalies in patients with cc-TGA and detection and management of these anomalies are important factors determining long-term survival. In our study, 6 (7.6%) patients had no associated cardiac anomalies, which is similar to the rate of 9% in the series reported by Lundstrom et al ⁽¹²⁾. The most common concomitant anatomic pathologies were reported as VSD and pulmonary stenosis or pulmonary atresia with incidence rates of 70-84% and 24 to 76%, respectively ^(10,12-15). In our study, 88.6% of the patients had VSD (most frequently large inlet to outlet VSD). While pulmonary stenosis was

Table 3. Cardiac catheterization findings.

	mean±SD	median	min-max
RAP (mmHg)	6.84±3.23	7.0	3-12
LAP (mmHg)	13.44±8.06	11	6-14
PAP systolic (mmHg)	43.14±35.76	22	11-107
PAP diastolic (mmHg)	22.07±21.34	13	2-60
PAP mean (mmHg)	30±25.71	17	7-82
SP (systolic) (mmHg)	100.1±16.16	103	64-130
SP (diastolic) (mmHg)	60.84±10.62	61	45-78
Aortic (mean) (mmHg)	72.76±8.95	72	62-93
Qp (l/min/m ²)	5.1±2.24	4.4	3.30-8.30
Qs (l/min/m ²)	2.93±0.56	3.05	2.80-4
Qp/Qs	1.7±1.1	1.4	1-2.91
Rp (Wood U/m ²)	7.7±5.3	6.1	2.1-16.2
Rs (Wood U/m ²)	18.9±5.6	15.7	15.6-25.5
Rp/Rs	0.47±0.21	0.56	0.23-0.64

Abbreviations: RAP, right atrial pressure; LAP, left atrial pressure; PAP, pulmonary artery pressure; SP, systemic pressure; Qp: pulmonary flow, Qs: systemic flow, Rp: pulmonary resistance, Rs: systemic resistance.

Table 4. Surgical and transcatheter interventions.

Variables	n	%
Operation		
None	34	43
VSD closure	5	6.3
Double switch	1	1.3
LV-PA homozygous interposition	1	1.3
Glenn anastomosis	16	20.3
Rastelli-hemimustard-Glenn	1	1.3
VSD closure-LV-PA conduit	6	7.6
Fontan operation -Lateral tunnel	3	3.8
Coarctation repair and pulmonary banding	1	1.3
Fontan operation - Extracardiac	4	5.1
VSD closure and pulmonary banding	5	6.3
Transcatheter intervention		
None	65	82.2
Ductal stent implantation	5	6.3
LV-PA conduit angioplasty	2	2.5
RV-PA conduit angioplasty	1	1.3
Atrial septostomy	1	1.3
Pulmonary balloon valvuloplasty	2	2.5
Interventional Closure of Fontan fenestration	1	1.3
Transcatheter dilatation of BT shunt	1	1.3
Percutan pulmonary valv replacement	1	1.3

Abbreviations: VSD, ventricular septal defect; LV: left ventricle, RV: right ventricle, PA: pulmonary artery, BT: Blalock-Taussig.

not detected in 27.8% of the patients, the rest had pulmonary stenosis and pulmonary atresia (15.2%). Forty-two (53.2%) patients had VSD with pulmonary stenosis. Systemic AV valve abnormalities (dysplasia, straddling, Ebstein-like malformation) alone or in combination with valve regurgitation have been reported at different rates in various studies (7,10,12,14,15). The incidence of Ebstein-like malformation has been reported as 76% by Allwork et al and 0.3% by Silverman et al, and this difference between incidence rates may be due to the different interpretation of the pathology reports (10,16). In our study, systemic AV valve straddling was found in 3 (3.8%) patients and Ebstein-like malformation in 5 (6.3%) patients.

The incidence of complete AV block has been reported to range between 12 and 33 percent (7,8). In our study, 9 (11.4%) patients developed complete AV block and required permanent pacemaker implantation, and 6 of them had also postoperative AV block. Daliento et al. (8) have documented that first- and second-degree AV blocks progress to complete AV block due to the fibrosis of the conduction system with increasing age. Accordingly, our cases are periodically followed-up for AV conduction disorders. Other accompanying rhythm disorders have been reported as supraventricular tachycardia, atrial flutter, atrial fibrillation, Wolff-Parkinson-White syndrome, ventricular ectopia and exercise-induced ventricular tachycardia (8,11,17).

Today, cardiac catheterization is applied for diagnostic purposes in patients with increased pulmonary vascular resistance that is non-assessable with noninvasive methods, for instance when pulmonary vasodilator response is evaluated, in severe systemic valve regurgitation, and when aortopulmonary collateral or abnormal coronary anatomy is suspected. As in our patient group, it is implemented to treat conduit stenosis by percutaneous intervention in patients who underwent surgery or for device occlusion of Fontan fenestration. In these patients, before cardiac catheterization equipment should be ready for temporary or permanent pacemaker implantation because of anteriorly located AV node and fragile conduction system (20).

Presence of clinically important accompanying

abnormalities such as ventricular septal defect (VSD), pulmonary stenosis (PS)/atresia can necessitate surgical intervention. Surgical procedures include conventional repair (ASD and VSD closure, elimination of PS, isolated tricuspid valve repair), anatomic repair (double switch operation; atrial switch and arterial switch), and Fontan-type repair options (19). As the long term result of each alternative procedure is not satisfactory, timing and mode of surgical method must be carefully analyzed for each patient. Until recently conventional physiological repair of accompanying anomalies (VSD closure, LV-PA conduit for pulmonary atresia and stenosis, etc.) were preferred. The persistence of the morphologic right ventricle as systemic ventricle had resulted in progressive tricuspid regurgitation and ended up with systemic ventricular dysfunction. In terms of long-term results, it was disappointing (1,6,20). Lundstrom et al. reported premature deaths in 11 out of 51 cases. In addition, Hraska et al. reported 10 year-survival rate as 70%, whereas Yeh et al reported 20 year survival rate as 48% and in 56% of the cases the need for reoperation arised (19,20). Ebstein's malformation of the tricuspid valve and systemic ventricular dysfunction are the most important risk factors in these patients, so implementation of surgical approaches alternative to the conventional repair is important for the long-term prognosis of these patients. We applied conventional surgical repair in 11 patients without these risk factors. One of these patients was monitored for 38 months with diagnoses of mild insufficiency of bilateral atrioventricular valves and myocardial noncompaction, who was clinically stable with an oxygen saturation level around 90 percent. The second patient (who underwent balloon angioplasty for severe conduit stenosis) had mild stenosis in the LV-PA conduit and mild systemic valve regurgitation, and was monitored with clinically stable status. The third patient had mild stenosis in the LV-PA conduit and moderate systemic AV valve regurgitation. The 4th and the 5th patient had mild systemic AV valve regurgitation, and moderate systemic AV valve regurgitation (6. and 7. patients), AV valve regurgitation (8th patient), the severe stenosis in the RV-PA conduit (balloon angioplasty was performed for severe conduit stenosis),

and mild systemic AV valve regurgitation (9th patient), moderate systemic AV valve regurgitation and systolic dysfunction (postoperative follow-up period of 42 months) (10th patient), and the 11th patient developed progressive severe systemic AV valve regurgitation at the month 62 of the follow-up despite systemic AV valve repair.

Surgical modalities that focus on switching the morphological left ventricle from pulmonary circulation to the systemic circulation are anatomically corrective surgical procedures and can positively affect the long-term prognosis of these patients. Double switch procedure is usually performed during the first 6-8 months of life in patients with adequate LV hemodynamics, who do not have any significant left ventricular outflow tract obstruction (LVOTO) and whose pulmonary valve is appropriate to be a neo-aortic valve ⁽²¹⁾.

In patients with VSD and outflow obstruction, the combination of Senning and Rastelli procedures is preferred as surgical approaches. Shin'oka et al. ⁽¹⁹⁾ have reported 15 year survival rate after 84 anatomical correction surgeries as 75% for double switch and 80% for Rastelli-Senning/Mustard procedures. When postoperative morbidity and mortality in patients undergoing anatomic correction over the short and intermediate-term outcomes were evaluated, it was found that Senning/arterial switch operations produced better outcomes than those of Senning/Rastelli operations, though long-term follow-up results have not been reported ⁽²³⁾. In our patient group, one patient underwent the combination of Senning and Rastelli procedure and one patient underwent mustard + Rastelli + Glenn combination. During the follow-up of 136 months of our patient who had undergone combined Senning and Rastelli procedures, we detected mild conduit stenosis (balloon angioplasty was performed once for severe conduit stenosis), mild insufficiency in bilateral atrioventricular valves, and global systolic dysfunction at the 120th month of the follow-up period. The patient undergoing combined Mustard-Rastelli-Glenn operation was clinically stable with mild AV valve regurgitation, mild conduit stenosis and O₂ saturation of 84-86% at the month 98 of the ongoing follow-up.

Unfortunately, double switch procedure does not return everything to normal. Intraoperative risks are higher in double switch than the classical repair. Each component of double switch procedure has its own potential risks. Atrial baffling procedures have the risk of obstruction and leak, and if patients followed long enough it may end up with atrial arrhythmias. After arterial switch operation late coronary arterial obstruction may develop as a result of transfer of coronary arteries. The Rastelli operation itself has its own risks like subaortic stenosis, ventricular dysfunction and conduction system problems ⁽²⁵⁾. A high risk anatomic repair that we were inexperienced is preferable to classical or single ventricular repair ⁽³¹⁾. Although significant improvements have been reported in the right ventricle and tricuspid valve functions after the anatomical correction, long-term follow-up of these patients is particularly important for the early detection of progressive left ventricular systolic dysfunction in the late phase ^(26,27). However, further randomized clinical studies are needed to compare late outcomes of surgical approaches targeting physiological and anatomical correction.

One of the major factors associated with increased morbidity and mortality in cc-TGA patients is tricuspid regurgitation (TR). It has been noticed that after conventional repair TR increases. ccTGA patients with PS have better long term results than simple ccTGA ones. Pulmonary artery banding increases morphologic LV (mLV)/morphologic RV (mRV) pressure ratio beside maintaining a conditioned mLV. As a result, septum will shift to right which will improve tricuspid competence. Reduction in TR is the probable factor that will prevent mRV dilatation and dysfunction. Early prophylactic pulmonary banding especially before puberty is advised as beyond infant age group the result of banding will be hypertrophy rather than hyperplasia and this may end up with mLV dysfunction which is a poor prognostic factor. Mild, dilatable pulmonary banding is offered when ccTGA is diagnosed before 6 months' age, after this age group it is offered when significant TR or mRV dysfunction is noticed ^(22,35). Kollars et al. ⁽³⁴⁾ performed pulmonary artery banding with the aim of increasing LV/RV pressure ratio. This attempt resulted in

a less spherical right ventricle, improvement in coaptation of tricuspid valve and as a consequence remission in TR. As a result they suggested pulmonary artery banding itself may be an alternative for long term palliation ^(22,35). Winlaw et al. ⁽³⁶⁾ reported their results of pulmonary artery banding applied to patients whose systemic ventricle is RV. Sixteen of 32 banded patients achieved successful anatomic repair, 8 of them persisted with palliative banding and 7 patients underwent debanding, and one patient died.

In our patient group, 6 patients underwent pulmonary artery banding. All of them are still alive. During follow up none of the patient's functional status and RV function deteriorated. In three infants pulmonary banding performed with the aim of preserving a trained LV and preventing RV dilatation and TR. In three of them patients were older with TR, dilated spheric RV. Among these 6 patients TR, RV function, RV dilatation showed no significant deterioration and all persisted with palliative banding.

In patients who require complex biventricular repair or not candidates for biventricular repair, it has been reported that Fontan operation had more successful results ^(18,24). Another treatment option for this type of patients is one-and-one half ventricle repair between Fontan circulation and classic conventional physiological surgical repair ⁽²⁵⁾. This repair can be performed in patients with cc-TGA and PS whether they have VSD or not, and candidates may be selected from patient populations who are considered suboptimal for anatomical repair or conventional repair. There was no patient considered suboptimal for one-and-one half ventricle repair in our study. Glenn anastomosis with antegrade pulmonary blood flow may be an ideal definitive palliation in patients considered suboptimal candidates for a Fontan circulation or those who might meet the Fontan criteria in the future ⁽²⁹⁾. As Glenn anastomosis unloaded the morphologic left ventricle, the consequence was a decrease in the degree of tricuspid valve insufficiency and improvement in the right ventricular function. In our patient group, 9 patients underwent Glenn operation with antegrade pulmonary blood flow, and 1 patient underwent classical Glenn operation, and 6 patients received bidirectional Glenn operation.

According to our experience Glenn anastomosis with antegrade pulmonary blood flow is suitable strategy for definitive palliation, particularly in cc-TGA patients considered high risk candidates for Fontan circulation. Therefore, instead of performing complex biventricular repair procedures, Glenn anastomosis with antegrade pulmonary blood flow may be performed. Three of our patients received lateral tunnel Fontan operation and 4 patients underwent extracardiac Fontan operation. In one patient who underwent Fontan operation, we observed edema and decreased saturation for 3 years of follow-up, therefore, we performed percutaneous closure of Fontan fenestrations with transcatheter device, so the patient's complaints decreased and the oxygen saturation increased to 97%. No other complication occurred in the patients who received Fontan operation during the follow-up.

Among 79 patients 34 (43.1%) of them had not been operated before, and cyanosis, congestive heart failure resistant to medical therapy, deteriorating right ventricle or TR causing right ventricular dilatation were not detected. Presence of accompanying abnormalities is not an absolute indication for surgery as long term results in patients with mild to moderate LVOT obstruction are better than the ones without stenosis. At first necessity, than time and type of procedure should be decided according to postoperative short term morbidity and mortality, and long term results.

Pulmonary vascular disease may complicate congenital heart disease including cc-TGA. Surgical repair is indicated when PVRI is not >10 Wum² and when pulmonary-to-systemic flow ratio is at least 2:1 ⁽³²⁾. In our study, 10 (15.6%) patients diagnosed as systemic PH, and 4 (5.1%) patients as mild PH according to echocardiographic evaluation. Cardiac catheterization was not applied to all of them.

CONCLUSION

Individualization of treatments and managements is of prognostic importance for these patients needing lifelong follow-up due to the large number of accompanying anomalies and different degrees of abnormal-

lities in cc-TGA patients.

Even if there is no accompanying defect, cc-TGA is associated with poor survival rates due to AV valve regurgitation and systemic ventricular failure. In the presence of accompanying defects, the conventional repair may be complicated by the early or late dysfunction of tricuspid valve and systemic ventricle, depending on the tricuspid valve and the right ventricle remaining in the systemic circulation. Although better long-term outcomes are expected after anatomic repair, further studies with long-term monitoring are needed to confirm this assumption.

Limitations of the Study: The most obvious limitation of the study is that it does not allow a comparison of different treatment strategies due to the categorization of our patients into several subgroups, as the cc-TGA patient population is a heterogeneous group of patients. The lack of data on long-term follow-up findings in this patient group is another limitation.

REFERENCES

- Hornung TS, Calder L. Congenitally corrected transposition of the great arteries. *Heart* 2010;96:1154-61. <https://doi.org/10.1136/hrt.2008.150532>
- Rutledge JM, Nihill MR, Fraser CD, Smith OE, McMahon CJ, Bezold LI. Outcome of 121 patients with congenitally corrected transposition of the great arteries. *Pediatr Cardiol* 2002;23:137-45. <https://doi.org/10.1007/s00246-001-0037-8>
- Huhta JC, Danielson GK, Ritter DG, Ilstrup DM. Survival in atrioventricular discordance. *Pediatr Cardiol* 1985;6:57-60. <https://doi.org/10.1007/BF02282738>
- Presbitero P, Somerville J, Rabajoli F, Stone S, Conte MR. Corrected transposition of the great arteries without associated defects in adult patients: clinical profile and follow up. *Br Heart J* 1995;74:57-9. <https://doi.org/10.1136/hrt.74.1.57>
- Hornung TS, Bernard EJ, Celermajer DS, Jaeggi E, Howman-Giles RB, Chard RB, Hawker RE. Right ventricular dysfunction in congenitally corrected transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 1999;84:1116-9. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(99\)00516-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(99)00516-0)
- Shin'oka T, Kurosawa H, Imai Y, Aoki M, Ishiyama M, Sakamoto T et al. Outcomes of definitive surgical repair for congenitally corrected transposition of the great arteries or double outlet right ventricle with discordant atrioventricular connections: risk analyses in 189 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:1318-28. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2006.11.063>
- Huhta JC, Maloney JD, Ritter DG, Ilstrup DM, Feldt RH. Complete atrioventricular block in patients with atrioventricular discordance. *Circulation* 1983;67:1374-7. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.67.6.1374>
- Daliento L, Corrado D, Buja G, John N, Nava A, Thiene G. Rhythm and conduction disturbances in isolated, congenitally corrected transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 1986;58:314-8. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(86\)90069-X](https://doi.org/10.1016/0002-9149(86)90069-X)
- Fyler DC, Buckley LP, Hellenbrand WE, Cohn HE. Report of the New England regional infant cardiac program. *Pediatrics* 1980;65:377-461.
- Allwork SP, Bentall HH, Becker AE. Congenitally corrected transposition of the great arteries: morphologic study of 32 cases. *Am J Cardiol* 1976;38:910-23. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(76\)90804-3](https://doi.org/10.1016/0002-9149(76)90804-3)
- Oliver JM, Gallego P, Gonzalez AE, Sanchez-Recalde A, Brett M, Polo L et al. Comparison of outcomes in adults with congenitally corrected transposition with situs inversus versus situs solitus. *Am J Cardiol* 2012;110:1687-91. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.07.039>
- Lundstrom U, Bull C, Wyse RKH, Somerville J. The natural and 'unnatural' history of congenitally corrected transposition. *Am J Cardiol* 1990;65:1222-9. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(90\)90978-A](https://doi.org/10.1016/0002-9149(90)90978-A)
- Bjarke BB, Kidd BSL. Congenitally corrected transposition of the great arteries. *Acta Paediatr Scand* 1976;153-60
- Metcalf J, Sommerville J. Surgical repair of lesions associated with corrected transposition. *Br Heart J* 1983;50:476-82. <https://doi.org/10.1136/hrt.50.5.476>
- McGrath LB, Kirklin JW, Blackstone EH, Pacifico AD, Kirklin JK, Barger LM. Death and other events after cardiac repair in discordant atrioventricular connection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;90:711-28.
- Silverman NH, Gerlis LM, Horowitz ES, Siew YH, Neches WH, Anderson RH. Pathologic elucidation of the echocardiographic features of Ebstein's malformation of the morphologically tricuspid valve in discordant atrioventricular connections. *Am J Cardiol* 1995;76:1277-83. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(99\)80356-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(99)80356-7)
- Almahmeed W, Haykowski M, Boone J, Kavanagh-Gray D, Human D, Macdonald I. Congenitally corrected transposition of the great arteries and exercise-induced ventricular tachycardia. *Can J Cardiol* 1996;12:526-8.
- Graham TP Jr, Bernard YD, Mellen BG, Celermajer D, Baumgartner H, Cetta F et al. Long-term outcome in congenitally corrected transposition of the great arteries: a multi-institutional study. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:55-61. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00682-3](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00682-3)
- Hraska V, Duncan BW, Mayer JE Jr, Freed M, del Nido PJ, Jonas RA. Long-term outcome of surgically treated patients with corrected transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:182-91. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2004.02.046>
- Yeh T Jr, Connelly MS, Coles JG, et al. Atrioventricular discordance: results of repair in 127 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:1190-1203. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(99\)70259-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(99)70259-X)
- Devaney EJ, Bove EL. Pediatric Cardiac Surgery, 4th edition: Wiley Blackwell, 2013.
- Metton O, Gaudin R, Ou P, Gerelli S, Mussa S, Sidi D, Vouhé P, Raissy O. Early prophylactic pulmonary artery banding in isolated congenitally corrected transposition of the great arteries. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;38:728-34. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.03.065>
- Gaies MG, Goldberg CS, Ohye RG, Devaney EJ, Hirsch JC,

- Bove EL. Early and intermediate outcome after anatomic repair of congenitally corrected transposition of the great arteries. *Ann Thorac Surg* 2009;88:1952-60.
<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.08.014>
24. Sharma R, Talwar S, Marwah A, Shah S, Maheshwari S, Suresh P et al. Anatomic repair for congenitally corrected transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:404-12.
<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.09.048>
25. Backer CL, Stewart RD, Mavroudis C. The classical and the one-and-a-half ventricular options for surgical repair in patients with discordant atrioventricular connections. *Cardiol Young* 2006;3:91-6.
<https://doi.org/10.1017/S1047951106000801>
26. Duncan BW, Mee RB, Mesia CI, Qureshi A, Rosenthal GL et al. Results of the double switch operation for congenitally corrected transposition of the great arteries. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24:11-9.
[https://doi.org/10.1016/S1010-7940\(03\)00189-1](https://doi.org/10.1016/S1010-7940(03)00189-1)
27. Bautista-Hernandez V, Marx GR, Gauvreau K, Mayer JE Jr, Cecchin F, del Nido PJ. Determinants of left ventricular dysfunction after anatomic repair of congenitally corrected transposition of the great arteries. *Ann Thorac Surg* 2006;82:2059-65.
<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.06.045>
28. Alghamdi AA, McCrindle BW, Van Arsdell GS, De León LE, Mery CM, Verm RA et al. Mid-Term Outcomes in Patients with Congenitally Corrected Transposition of the Great Arteries: A Single Center Experience. *J Am Coll Surg* 2017;224(4):707-715.
<https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2016.12.029>
29. Calvaruso DF, Rubino A, Ocello S, Salviato N, Guardì D, Petruccelli DF et al. Bidirectional Glenn and antegrade pulmonary blood flow: temporary or definitive palliation? *Ann Thorac Surg* 2008;85:1389-95.
<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.01.013>
30. Van Slooten YJ, Elzenga NJ, Waterbolk TW, van Melle JP, Berger RM, Ebels T. The effect of additional pulmonary blood flow on timing of the total cavopulmonary connection. *Ann Thorac Surg* 2012;93:2028-33.
<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.02.053>
31. Marshall L, Jacobs, Glenn Pelletier, Peter D. Wearden, Victor O. Morell. The role of Fontan's procedure and aortic translocation in the surgical management of patients with discordant atrioventricular connections, interventricular communication, and pulmonary stenosis or atresia. *Cardiol Young* 2006;16:97-102.
<https://doi.org/10.1017/S1047951106000813>
32. Adatia I, Kothari SS, Feinstein JA. Pulmonary Hypertension Associated With Congenital Heart Disease Pulmonary Vascular Disease: The Global Perspective. *Chest* 2010;137:52-61.
<https://doi.org/10.1378/chest.09-2861>

Possible diagnostic markers for Mucopolysaccharidoses; Cathepsin-D, Galectin-3 and Chitotriosidase

Mukopolisakaridozlar için muhtemel tanısal belirteçler; Katepsin-D, Galektin-3 ve Kitotriosidaz

Pelin ERGUN¹, Mehtap KAĞNICI², Sema KALKAN UÇAR³, Mahmut ÇOKER³, Yasemin DELEN AKÇAY¹, Eser YILDIRIM SÖZMEN¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, İzmir

²Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, İzmir

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İzmir

ABSTRACT

Objective: Mucopolysaccharidoses is a group of inherited lysosomal storage diseases that are manifested by various clinical signs and symptoms (skeletal dysplasia, coarse face, progressive psychomotor retardation, cardiac and lung involvement) due to the deposition of glycosaminoglycans in tissues. Recently it has been shown that the inflammatory response to glycosaminoglycan deposition in leucocytes in animal models of mucopolysaccharidoses has increased. Here, we aimed to investigate some inflammatory markers (galectin-3, cathepsin-D and chitotriosidase) as diagnostic markers in different types of mucopolysaccharidosis and in patients with Gaucher disease and Niemann Pick A/B disease.

Methods: Plasma samples were collected from patients with mucopolysaccharidosis (n=25), Gaucher Disease (n=16), Niemann Pick A/B (n=5) and 15 healthy controls. All subjects were under the age of 18 years. Chitotriosidase enzyme activities were determined fluorometrically, cathepsin-D and galectin-3 levels were determined by using the ELISA kit.

Results: Chitotriosidase enzyme activities were statistically significantly higher in patients with MPS IV than the control group. Cathepsin-D levels were higher in patients with MPS I, MPS III and MPS IV, galectin-3 levels were higher in patients with MPS I, MPS IV and MPS VI when compared to healthy controls. All three parameters were higher in patients with Gaucher disease and Niemann Pick A/B disease.

Conclusion: Elevated levels of galectin-3 in MPS I, MPS IV and MPS VI and elevated levels of cathepsin-D in MPS I, MPS III and MPS VI support the influence of inflammatory process in the pathophysiology of mucopolysaccharidosis and might be promising new biomarkers in the diagnosis with high sensitivity and specificity.

Keywords: Cathepsin-D, Galectin-3, chitotriosidase, MPS, ELISA, Mucopolysaccharidoses

ÖZ

Amaç: Mukopolisakaridozlar dokulardaki glikozaminoglikanların birikimi nedeniyle çeşitli klinik belirti ve semptomlar (iskelet displazisi, seyir yüzü, ilerleyici psikomotor gerilik, kalp ve akciğer tutulumu) ile kendini gösteren kahtsal lizozomal depolama hastalıkları grubudur. Son zamanlarda, mukopolisakaridoz hayvan modellerinde lökositlerdeki glikosaminoglikan birikimine verilen enflamatuvar yanıtın arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, çeşitli mukopolisakaridoz tipleri ile Gaucher ve Niemann Pick A/B hastalıklarında bazı enflamatuvar proteinleri (galektin-3, katepsin-D ve kitotriyozidaz) tanısal belirteç olarak araştırmayı ve bu proteinlerin düzeylerini karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntem: Mukopolisakaridozlu 25 mukopolisakaridoz, 16 Gaucher, 5 Niemann Pick A/B hastası ve 15 sağlıklı kontrolten plazma örnekleri alındı. Tüm denekler 18 yaşın altındaydı. Tüm hastalarda kitotriyozidaz enzim aktiviteleri florometrik olarak belirlendi. Kandaki katepsin-D ve galektin-3 seviyeleri, ELISA kiti kullanılarak belirlendi.

Bulgular: MPS IV hastalarında kitotriyozidaz enzim aktiviteleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksekti. MPS I, MPS III ve MPS IV hastalarında katepsin-D düzeyleri ve MPS I, MPS IV ve MPS VI hastalarında galektin-3 düzeyleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksekti. Gaucher hastalığı ve Niemann Pick A/B hastalarında üç parametrenin hepsi kontrollere göre anlamlı olarak artış göstermişti.

Sonuç: MPS I, MPS IV ve MPS VI hastalarında yüksek seviyelerde galektin-3 seviyeleri ve MPS I, MPS III ve MPS VI hastalarında artmış katepsin-D seviyeleri, mukopolisakaridoz patofizyolojisinde enflamatuvar sürecin etkisini desteklemekte, yüksek duyarlılık ve özgünlük ile tanıya yeni bir biyolojik belirteç olarak kullanılmayı vadetmektedir.

Anahtar kelimeler: Katepsin-D, galektin-3, kitotriyozidaz, MPS, ELISA, Mukopolisakaridoz

Alındığı tarih: 15.03.2017

Kabul tarihi: 12.06.2017

Yazışma adresi: Dr. Pelin Ergun, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Bornova, 35100, İzmir
e-mail: pelinergun@yahoo.com

International Meeting: (Poster)

Pelin Ergün, Mehtap Kağnıcı, Sema K. Uçar, Mahmut Çoker, Yasemin D. Akçay, Eser Y. Sözmen, "Cathepsin-D; A New Inflammation Biomarker In Diagnosis Of Lysosomal Storage Diseases" FEBS Advanced Lecture Course: 360° Degree Lysosome, Kuşadası, Turkey (23-28 October 2014)

INTRODUCTION

Mucopolysaccharidoses (MPS) is a rare group of inherited lysosomal storage diseases that are manifested by various clinical signs and symptoms (skeletal dysplasia, coarse face, progressive psychomotor retardation, cardiac and lung involvement) due to the deposition of glycosaminoglycans in tissues ⁽¹⁾. They are diagnosed by determining the glycosaminoglycans in urine and the depleted enzyme activity in DBS (dried blood spot) samples or leucocytes of the patients and verified genetic testing. There is an active interest in identifying biomarkers that can serve as a surrogate for or indicator of disease severity, in terms of either overall disease burden or involvement of particular system.

Chitotriosidase (CHIT) is synthesized by neutrophilic granulocyte progenitors and it has been proposed to be a biochemical marker of macrophage activation in several lysosomal diseases especially Gaucher's disease and Niemann Pick type A/B ^(2,3).

Cathepsin-D (Cat-D) is a lysosomal aspartyl protease that is composed of two disulfide-linked polypeptide chains, both produced from a single protein precursor ⁽⁴⁾. Cat-D has spacious substrate specificity at acidic pH which leads to degradation of proteins and composition of mature activated peptides in endosomes ⁽⁵⁾.

Galectin-3 (Gal-3) is a carbohydrate-binding protein which mediates cell-cell and cell-extracellular matrix (ECM) interactions ⁽⁶⁾. Gal-3 is not only an intracellular protein that can be found both in the cytoplasm and nucleus but it is also an extracellular protein that can be present on the cell surface or the extracellular matrix ⁽⁷⁾.

Cluzeau et al investigated a subset of 103 differentially expressed genes in Niemann Pick type C1 patients to identify any potential markers for diagnosis and monitoring of treatment of patients, and they found an upregulation of expression of serum galectin-3 and serum cathepsin-D levels which were correlated with neurological disease severity ⁽⁸⁾. Hence, we determined the galectin-3 and cathepsin-D levels in patients with mucopolysaccharidosis who showed neurological manifestations characterized

by microglial activation in animal models. Additionally, we aimed to investigate Cat-D, Gal-3 and CHIT serum levels in patients with Gaucher and Niemann Pick A/B disease to compare with MPS patients.

The glycosaminoglycans (GAGs) accumulate in the lysosomes of bone, cartilage, and ligaments and in the extracellular matrix (ECM) in people with MPS. Since excess GAG accumulation stimulates metabolic inflammation, we aimed to investigate whether cathepsin-D (a lysosomal protease), galectin-3 and chitotriosidase (marker of macrophage activation) could be the novel biomarkers in patients with MPS.

MATERIALS and METHODS

Subjects: To evaluate potential biomarkers for mucopolysaccharidosis, this study examined plasma samples obtained from 15 healthy controls, and 46 patients (Gaucher Disease, n=16; Niemann Pick A/B, n=5; MPS I, n=4; MPS II, n=3; MPS III (n=4), MPS IVA, n=7 and MPS VI, n=7) not receiving enzyme replacement treatment (ERT). All patients had received an enzyme-confirmed diagnosis of the indicated diseases. The protocol was approved by the Ethical Committee of Ege University School of Medicine (13-3.1/4, 19.03.2013). Informed consent was obtained from all participants and/or their parents.

Inclusion criteria were under aged 18 years, normal renal function, no clinical or laboratory signs of an inflammatory disease, LSD diagnosis verified by genetic test and not having been treated with ERT within the last 6 months.

Blood sampling: 2x2 cc of fasting blood was collected by venous arm puncture under aseptic conditions into EDTA-tubes. Plasma was obtained by centrifugation at 2 000 g for 5 min. Plasma was kept at -20°C until the day of analysis.

Determination of Cathepsin-D levels: According to the manufacturer's instructions, sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used for the measurement of plasma cathepsin-D levels (Human Cathepsin-DELISAKit Boster Immunoleader, Pleasanton, CA, Cat. Number: EK0672). Before performing the assay, blood samples were stored at 2-8°C for 24 hours. Plasma was diluted 10 times with

dilution buffer.

Determination of Chitotriosidase activities: Plasma chitotriosidase (CHIT) activities were determined fluorometrically by the method of Chamolet et al. ⁽⁹⁾ with sample blank correction. After the addition of citrate-phosphate buffer (pH 4.4) to the 5 μ L of the samples, 20 μ L of 4-MU-C3 (4-methylumbelliferyl β -D-N,N,N'-triacetylchitotrioside, 19 mmol/L), distilled water and 20 μ L of acetate buffer (0.5 mmol/L, pH 5.0) were added to the samples and mixed. The samples were incubated for 30 min at 37°C. The reactions were stopped by adding 200 μ L of ethylenediamine. All readings (excitation at 365 nm and emission at 450 nm) were performed on a Modulus microplate fluorometer (Turner Biosystems, Sunnyvale, USA), and all calculations were performed using a calibration curve of 4-methylumbelliferone as the calibrator. The samples from a healthy person and a confirmed patient were used as positive and negative internal quality control in each assay run.

Determination of Galectin-3 levels: According to the manufacturer's instructions, sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used for the measurement of plasma galectin-3 levels (Human Galectin-3 ELISA Kit Aviscera Bioscience, Inc., Santa Clara, USA).

Statistical analysis: All data were evaluated using SPSS 22.0 statistics program (version 22.0, IBM, Chicago, IL, USA). A one-way ANOVA was performed to check for significant differences in analytes between patients and unaffected control subjects. Descriptive statistics were used to see the range of the values (maximum-minimum) and means. Mann Whitney-u test was used to compare mean activity between patients and controls.

RESULTS

Table 1 summarizes the demographic information for patients and 15 unaffected controls in this biomarker study. The mean ages for controls and total patients were 13.7 $\pm$ 8.06 and 9.22 $\pm$ 1.89 years.

Table 2 presents the Chitotriosidase activity, cathepsin-D and galectin-3 levels.

Cathepsin-D levels were significantly higher in

Table 1. The demographic information for patients and unaffected controls.

Subjects	N (Male/Female)	Age	Height (cm)	Weight (kg)
MPS I	4 (-/4)	6,00 $\pm$ 3,50	81,7 $\pm$ 19,5	10,5 $\pm$ 6,4
MPS II	3 (3/-)	11,00 $\pm$ 2,65	109,5 $\pm$ 19,1	22,7 $\pm$ 4,7
MPS III	4 (1/3)	10,00 $\pm$ 4,32	113,0 $\pm$ 35,6	29,3 $\pm$ 8,1
MPS IVA	7 (2/5)	9,57 $\pm$ 5,13	92,6 $\pm$ 6,3	16,0 $\pm$ 3,5
MPS VI	7 (3/4)	9,57 $\pm$ 3,95	93,3 $\pm$ 9,4	19,2 $\pm$ 6,4
Gaucher	16 (4/12)	18,6 $\pm$ 14,2	130,6 $\pm$ 35,1	37,5 $\pm$ 24,5
Niemann Pick A/B	8 (3/5)	5,9 $\pm$ 3,9	119,0 $\pm$ 37,0	25,0 $\pm$ 19,2
Controls	15 (7/8)	15,13 $\pm$ 8,64	103,80 $\pm$ 24,07	17,30 $\pm$ 8,22

Table 2. Chitotriosidase activities, Cathepsin-D and Galectin-3 levels.

	Cathepsin-D (ng/mL)	Chitotriosidase (nmol/mL/h)	Galectin-3 (ng/mL)
Healthy Control	167,9 $\pm$ 40,7	65,5 $\pm$ 37,4	2474 $\pm$ 1095
MPS I	467,3 $\pm$ 377,3*	80,8 $\pm$ 46,5	4946 $\pm$ 617*
MPS II	224,3 $\pm$ 51,1	73,4 $\pm$ 58,6	4220 $\pm$ 2486
MPS III	357,5 $\pm$ 49,0*	150,0 $\pm$ 115,2	3760 $\pm$ 1437
MPS IV	325,9 $\pm$ 131,5*	400,9 $\pm$ 299,0*	4018 $\pm$ 1752**
MPS VI	204,6 $\pm$ 56,9	148,7 $\pm$ 207,3	4584 $\pm$ 1140*
Gaucher	348,5 $\pm$ 130,3*	6226,3 $\pm$ 4935*	4310 $\pm$ 2184**
Niemann Pick A/B	455,4 $\pm$ 202,1*	2548 $\pm$ 1359*	5026 $\pm$ 1874*

Data represents mean $\pm$ S.D. Comparisons were made versus to healthy controls. Mann whitney-u test, * p <0.01, ** p <0.05.

patients with Gaucher disease (p =0.01), Niemann Pick A/B disease (p =0.002), MPS I (p =0.002), MPS III (p =0.001) and MPS IVA (p =0.01) versus unaffected controls. Cathepsin-D levels of patients with MPS II (p =0.097) and MPS VI (p =0.078) were also higher than the control group without any statistically significant difference.

There were no subjects having zero chitotriosidase activity due to genetic deficiency. Plasma chitotriosidase activities were statistically significant higher in patients with Gaucher Disease (p =0.000) and Niemann Pick A/B disease (p =0.000) compared to controls. Chitotriosidase activities were not significantly different between all of the MPS subjects except MPS IVA (p =0.005).

Plasma galectin-3 levels were significantly higher in patients with Gaucher disease (p =0.014), Niemann Pick A/B disease (p =0.008), MPS I (p =0.001), MPS IVA (p =0.047) and in patients with MPS VI (p =0.005).

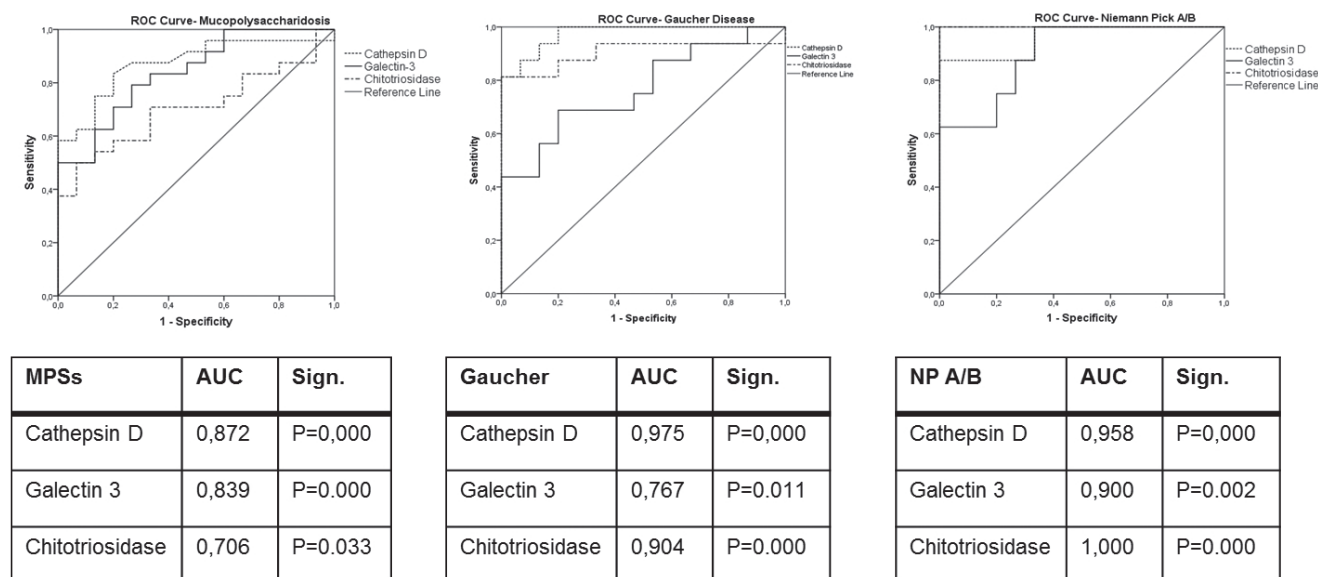


Figure 1. ROC curves and AUC levels for Plasma Cathepsin-D, Galectin-3 and chitotriosidase.

versus the healthy controls. Galectin-3 levels in plasma of patients with MPS II and III did not show any significant change when compared to controls.

ROC curves and Area Under the Curve (AUC) levels within 95% confidence Interval for these parameters were presented in Figure 1. Due to the limited number of patients in each group, we formed ROC curve for Gaucher, Niemann Pick A/B and all MPS patients. While AUC levels of all of three parameters (Chitotriosidase activity, Cathepsin-D and Galectin 3 levels) showed high values for Gaucher and Niemann Pick A/B disease, AUC levels of galectin-3 and cathepsin-D levels were more significant than chitotriosidase activity for MPSs.

DISCUSSION

In this study, we investigated the cathepsin-D, galectin-3 levels and chitotriosidase enzyme activity as potential biomarkers for mucopolysaccharidosis and Gaucher and Niemann Pick A/B disease. We observed an increase in galectin-3 levels in patients with MPS I, MPS IV, MPS VI and an increase in cathepsin-D levels in patients with MPS I, MPS III and MPS IV for the first time. Chitotriosidase activity was elevated only in MPS IV patients.

Chitotriosidase produced by activated macrophages

is a well-known biomarker in the diagnosis and management of patients with Gaucher disease. Our data showed that CHIT levels were significantly higher in patients MPS IVA as well as Gaucher and Niemann Pick disease. There was no statistically significant difference between the controls and other mucopolysaccharidosis. Consistent with our findings, Isman et al reported no significant change in chitotriosidase activity in patients with mucopolysaccharidosis ⁽¹⁶⁾. However, they found only one of two patients with MPS IVA had significantly high chitotriosidase activity. Donida et al showed increased plasma IL-6 levels of MPS IVA patients compared to controls and they suggested the presence of a pro-inflammatory state which was supported by our findings ⁽¹⁷⁾. MPS IVA diagnosis is mostly delayed and has some challenges due to the variable severity of the clinical presentations, high rate of false negative results in urine GAG testing, the presence of other diseases (multiple sulfatase deficiency; MSD) and mucopolysaccharidosis II or III (ML I/III) together with the deficiency of GALNS [galactosamine (Nacetyl)-6-sulfatase] activity ⁽¹⁸⁾. Determination of chitotriosidase activity, galectin-3 and cathepsin-D levels in addition to GALNS activity and urine GAG might have an diagnostic value in these patients.

Although inflammatory nature of Gaucher and

Niemann Pick disease has been clearly recognized the inflammatory processes of mucopolysaccharidoses have not been clearly defined yet in humans. Some authors showed a link between the intralysosomal glycosaminoglycan accumulation and inflammatory process in animal models of MPS IIIA, MPS VI and VII ^(10,11). Simoaro et al. ⁽¹¹⁾ demonstrated that glycosaminoglycan accumulation leads to release of cytokines, chemokines, proteases and nitric oxide from lysosomes of mice with MPS VI and VII. Ohmi et al. ⁽¹²⁾ observed microglia activation due to glycosaminoglycan accumulation in lysosomes in mouse models of MPS I and IIIB. Accumulated heparin and heparan sulfate in the brain of MPS III mice might either directly activate microglia or play a role in activation of microglia through stimulating macrophages ⁽¹⁰⁾. It has been suggested that microglial activation and astroglial activation led to macrophage activation resulting in the release of chemokines and cytokines, which are responsible mediators in neurodegenerative processes.

Cathepsin-D is a lysosomal aspartic protease, secreted as procathepsin-D by activated microglia and proenzyme has a role in the inflammation mediated neurodegeneration ⁽¹³⁾. Recently Beckman et al. ⁽¹⁴⁾ showed that GAGs, in particular, heparin stimulated both proenzyme and cathepsin-D under in vitro conditions. They speculated that the activation of cathepsin-D by glycosaminoglycan was closely related to the number of negative charges of molecules rather than the specific position of sulphate group in the proteoglycan molecule. Consistent with this finding, we demonstrated elevated levels of cathepsin-D in all type of MPS patients, and this elevation was more significant in patients with MPS I, MPS III and MPS IV characterized by accumulation of heparan sulphate and keratan sulphate. Although the activity of cathepsin-D in patients with MPS II and MPS VI increased, this elevation was not statistically significant, and may be due to the limited number of patients for MPS II (n=3). It remained unclear whether the type of proteoglycan has any different effect on cathepsin-D production.

Galectin-3 is a lectin protein, which is released by activated macrophages and has both intracellular

(signalling pathways and modulation of cell migration) and extracellular functions (cell adhesion, cytokine production and modulation of receptor function ⁽¹⁵⁾. Madrigal-Matute et al. ⁽¹⁵⁾ showed that galectin-3 was released by activated monocytes under in vivo and in vitro conditions. Gal-3 release increased while macrophages were loaded with lipids. In accordance with this finding we showed an increase in galectin-3 levels in patients with Gaucher and Niemann Pick disease which was characterized by the accumulation of lipid loaded macrophages. Similarly, lysosomes loaded by glycosaminoglycan in mucopolysaccharidosis might induce expression and release of galectin-3. We determined a statistically significant increase in Gal-3 levels in patients with MPS I, MPS IVA and MPS VI. In the present study the Gal-3 levels of MPS II (n=3) and MPS III (n=4) patients were about two fold higher compared to the controls, however the elevation in the levels was not statistically significant, probably due to the limited number of patients.

ROC curves for these proposed markers supported the diagnostic efficacy of especially Gal-3 and cathepsin-D in cases with mucopolysaccharidosis. However because of the limited number of patients, ROC curves for each disease could not be drawn separately.

In conclusion, our data suggested galectin-3, cathepsin-D and chitotriosidase as new laboratory markers for the diagnosis of mucopolysaccharidosis. Although the clarification of any possible relationship between the severity of disease and biomarker levels and possible effect of treatment need further investigations, we propose that the determination of galectin-3 levels in MPS I and MPS VI and cathepsin-D levels in MPS I, MPS III and MPS IV might have predictive value in the diagnosis and also be helpful for the management of these diseases.

Acknowledgement: This research was supported by Ege University Research Foundation (13 TIP-013).

Conflict of interest: The authors (P. Ergun, M. Kagnici, S.K. Ucar, M. Coker, Y.D. Akcay and E.Y. Sozmen) declare that they have no conflict of interest.

REFERENCES

1. Pastores GM. Lysosomal Storage Disorders: principles and Practice. 2010.
2. Hollak CEM, Vanweely S, Vanoers MHJ and Aerts JMFG. Marked Elevation of Plasma Chitotriosidase Activity - a Novel Hallmark of Gaucher Disease. *J Clin Invest* 1994;93:1288-92.
<https://doi.org/10.1172/JCI117084>
3. Sheth JJ, Sheth FJ, Oza NJ, Gambhir PS, Dave UP and Shah RC. Plasma chitotriosidase activity in children with lysosomal storage disorders. *Indian J Pediatr* 2010;77:203-5.
<https://doi.org/10.1007/s12098-009-0249-0>
4. Gieselmann V, Pohlmann R, Hasilik A and Von Figura K. Biosynthesis and Transport of Cathepsin-D in Cultured Human-Fibroblasts. *Journal of Cell Biology* 1983;97:1-5.
<https://doi.org/10.1083/jcb.97.1.1>
5. Benes P, Vetvicka V and Fusek M. Cathepsin D-Many functions of one aspartic protease. *Crit Rev Oncol Hemat* 2008;68:12-28.
<https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2008.02.008>
6. de Oliveira JT, Ribeiro C, Barros R, et al. Hypoxia Up-Regulates Galectin-3 in Mammary Tumor Progression and Metastasis. *PLoS One* 2015;10:e0134458.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134458>
7. Patterson RJ, Wang WZ and Wang JL. Understanding the biochemical activities of galectin-1 and galectin-3 in the nucleus. *Glycoconjugate J* 2002;19:499-506.
<https://doi.org/10.1023/B:GLYC.0000014079.87862.c7>
8. Cluzeau CV, Watkins-Chow DE, Fu R, et al. Microarray expression analysis and identification of serum biomarkers for Niemann-Pick disease, type C1. *Hum Mol Genet* 2012;21:3632-46.
<https://doi.org/10.1093/hmg/dds193>
9. Chamoles NA, Blanco M, Gaggioli D and Casentini C. Gaucher and Niemann-Pick diseases - enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper: retrospective diagnoses in newborn-screening cards. *Clin Chim Acta* 2002;317:191-7.
[https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(01\)00798-7](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(01)00798-7)
10. Arfi A, Richard M, Gandolphe C, Bonnefont-Rousselot D, Therond P and Scherman D. Neuroinflammatory and oxidative stress phenomena in MPS IIIA mouse model: The positive effect of long-term aspirin treatment. *Molecular Genetics and Metabolism* 2011;103:18-25.
<https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.01.015>
11. Simonaro CM, D'Angelo M, He XX, et al. Mechanism of glycosaminoglycan-mediated bone and joint disease - Implications for the mucopolysaccharidoses and other connective tissue diseases. *Am J Pathol* 2008;172:112-22.
<https://doi.org/10.2353/ajpath.2008.070564>
12. Ohmi K, Greenberg DS, Rajavel KS, Ryazantsev S, Li HH and Neufeld EF. Activated microglia in cortex of mouse models of mucopolysaccharidoses I and IIIB. *P Natl Acad Sci USA* 2003;100:1902-7.
<https://doi.org/10.1073/pnas.252784899>
13. Kim S, Ock J, Kim AK, et al. Neurotoxicity of microglial cathepsin D revealed by secretome analysis. *J Neurochem* 2007;103:2640-50.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.04995.x>
14. Beckman M, Freeman C, Parish CR and Small DH. Activation of cathepsin D by glycosaminoglycans. *Febs J* 2009;276:7343-52.
<https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2009.07444.x>
15. Madrigal-Matute J, Lindholt JS, Fernandez-Garcia CE, et al. Galectin-3, a Biomarker Linking Oxidative Stress and Inflammation With the Clinical Outcomes of Patients With Atherothrombosis. *J Am Heart Assoc* 2014;3.
<https://doi.org/10.1161/JAHA.114.000785>
16. Isman F, Natowicz MR, Hobert JA, Natowicz MR, Thompson JN and Natowicz MR. Plasma chitotriosidase in lysosomal storage diseases. *Clin Chim Acta* 2008;387:165-7.
<https://doi.org/10.1016/j.cca.2007.07.019>
17. Donida B, Marchetti DP, Biancini GB, et al. Oxidative stress and inflammation in mucopolysaccharidosis type IVA patients treated with enzyme replacement therapy. *Bba-Mol Basis Dis* 2015;1852:1012-9.
<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.02.004>
18. Wood TC, Harvey K, Beck M, et al. Diagnosing mucopolysaccharidosis IVA. *J Inherit Metab Dis* 2013;36:293-307.
<https://doi.org/10.1007/s10545-013-9587-1>

Çocuklarda küf mantarı duyarlılığı adenoid hipertrofisine yol açar mı?

Does mold sensitivity cause adenoid hypertrophy in children?

Emel ATAŞ BERKSOY¹, Suna ASİLSOY², Özlem BAĞ³, Gülcihan ÖZEK³, Demet CAN⁴

¹İzmirTepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Acil Kliniği, İzmir

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji Bilim Dalı, İzmir

³Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Pediatri Kliniği, İzmir

⁴Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Balıkesir

ÖZ

Amaç: Adenoid hipertrofisine kronik adenoid infeksiyonları ve alerjik inflamasyon yol açmaktadır. Alerjik inflamasyon dolayısıyla alerjik rinitin önemli nedenlerinden biri başta ev tozu ve küf mantarı olmak üzere ev içi alerjenlerdir. Bu çalışmada, adenoid hipertrofisi gelişen çocuklarda küf mantarı duyarlılığının araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Çocuk Allerji Polikliniğine başvuranlardan öyküsünde adenoidektomi uygulanmış olan 34 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalara önce yakınmalarını ve risk faktörlerini sorgulayan bir anket yapılmış, daha sonra serum total IgE, serum sIgE(mold) düzeyleri ve alerji deri prick test istenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların yaşları 5 ile 9 yaş arasında değişmekte olup, 7 (%21)'si kız, 27 (%79)'si erkektir. En sık yakınma; burun tıkanıklığı (%88), horlama (%82) ve terleme (%76), en sık saptanan risk faktörü ise, çevresel sigara dumanı maruziyeti (%52), klima ile ısınma (%38) ve soğuk buhar cihazı kullanımı (%32) olarak bulunmuştur. Hastaların %12'sinde sIgE (Alternaria) pozitifliği, %18'inde alerji deri testinde küf mantarı (Alternaria) duyarlılığı saptanmıştır.

Sonuç: Adenoid hipertrofisi olan çocuklarda küf mantarı duyarlılığı araştırılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Adenoid, alerji, çocuk, küf mantarı

ABSTRACT

Objective: Chronic adenoid infections, and allergic inflammation lead to development of adenoid hypertrophy. One of the major causes of allergic rhinitis due to allergic inflammation is indoor allergens, mainly house dust mites and molds. In this study, it was aimed to investigate the frequency of mold fungi sensitivity in the etiology of allergic rhinitis caused by adenoid hypertrophy in children.

Methods: Among the patients who had been admitted to Pediatric Allergy Outpatient Clinic of Dr. Behçet uz Children Hospital, 34 cases with adenoidectomy were recruited. First, a questionnaire including the risk factors and the symptoms were applied to the patients. Later, total eosinophil counts, serum total IgE and specific IgE (m6) levels of the patients were examined and finally skin prick test was applied.

Results: The age of the patients included in the study varied between five and nine years, seven (21%) of the patients were female and 27 (79%) of them were male. The the most frequent symptoms were nasal congestion (88%), snoring (82%), sweating (76%); the most frequently identified risk factors were environmental smoke exposure (52%), use of air conditioning for warming (38%), and cold steam device (32%) respectively. Specific IgE (Alternaria) positivity was detected in 12% of the patients and mold sensitivity (Alternaria) in allergy skin test was detected in 18% of the patients.

Conclusion: In children with adenoid hypertrophy, mold sensitivity should be investigated.

Keywords: Adenoid, allergy, child, mold

Alındığı tarih: 15.03.2017

Kabul tarihi: 01.06.2017

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Emel Atas Berksoy,
Soyak Mavişehir C5, 12, Karşıyaka, İzmir
e-mail: emelberksoy@hotmail.com

GİRİŞ

Adenoid dokusu, nazofarinkste lokalize olan periferik bir lenf bezidir, erken yaşta inhale mikroorganizmalara karşı immun yanıtta rolü olduğu düşünülmektedir. Adenoid hipertrofisi (AH); kronik havayolu obstrüksiyonuna yol açarak burun tıkanıklığı, kronik ağız solunumu, nazone konuşma, özel yüz görünümü, iştahsızlık, okul performansında azalma, horlama, obstrüktif uyku apnesi ve kor pulmonaleye kadar gidebilen klinik tablolara yol açabilir. Medikal tedaviye yanıt vermeyen kronik adenoidit, kronik sinüs enfeksiyonları, yineleyen ya da kronik efüzyonlu otit durumlarında adenoidektomi önerilmektedir ^(1,2). Adenoid hipertrofisine yol açan nedenlerin başında kronik adenoid enfeksiyonları ve alerjik inflamasyon dolayısıyla alerjik rinit (AR) gelmektedir. Çocuklarda benzer semptomlara yol açtığı için AR'in primer olduğu ve sekonder olarak AH'e yol açtığı görüşü kabul görmektedir ^(3,4).

AR çocuklarda en sık rastlanan kronik hastalıktır. Türkiye genelinde 9-11 yaş grubunda yapılan bir çalışmada, doktor tanılı rinit oranı %31 olup, rinit semptomları olan çocukların %19,8'inin en az bir alerjene karşı duyarlı olduğu saptanmıştır ⁽⁵⁾. Ege bölgesinin iklim koşulları nedeniyle nemli olması ve soğuk buhar cihazı kullanımı vb. nedeniyle ev içi nem miktarının artması ile kronik nazal yakınmaları ve eşlik eden AH olan çocuklarda küf mantarlarına bağlı alerjik rinit olasılığı artmaktadır ^(2,6). Çalışmamızda, AH nedeniyle adenoidektomi yapılan hastalarda atopi ve küf mantarı duyarlılığının araştırılması amaçlanmıştır.

HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışma Behçet Uz Çocuk Hastanesinde 1.1.2007-31.12.2007 tarihleri arasında yapıldı. Çocuk Alerji polikliniğine başvuran olgulardan adenoidektomi operasyonu öyküsü olan olgular çalışmaya alındı.

Hastaların yakınmaları ve ev içi risk faktörleri (evin oda sayısı, evin fiziksel yapısı, çevresel sigara dumanı maruziyeti, evcil hayvan, soğuk buhar cihazı kullanımı, ısınma şekli), serum total IgE, Alternaria

spesifik IgE (sIgE) düzeyleri ve deri prick testi (SPT) sonuçları kaydedildi.

Total IgE ve sIgE

Serum total IgE ve Alternaria alternata sIgE (m6) düzeyleri, Kemilüminesans yöntemi ile çalışıldı. Spesifik IgE için >0.35 KU/l değerler pozitif kabul edildi.

Alerji deri prick test

Deri prick testleri, çocuk alerji uzmanları tarafından, her iki ön kol iç yüzüne, prick test için standardeze alerjen ekstreleri (ALK-Abello, Horsholm, Denmark) kullanılarak yapıldı. Kullanılan alerjenler; Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae, Alternaria alternata, cat, grass mix (Phleumpratense, Poapratensis, Dactylisglomerata, Loliumperenne, Festucapratensis, and Avenaaliator), tree mix (Betulaverrucosa, Alnusglutinosa, and Coryllusavellena), Olea europea, Blatellagermanica, idi. Pozitif kontrol olarak histamin kullanıldı. Test sonucunda ≥ 3 mm endurasyonlar pozitif olarak değerlendirildi.

İstatistik yöntem

Veriler SPSS for Windows v.16 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois) programına kaydedildi. Verilerin analizinde, tanımlayıcı istatistikler- ortalama $\pm$ standart sapma, sıklık (%) kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların yaşları 5 ile 9 yaş arasında değişmekte olup, 7 (%21)'si kız, 27 (%79)'si erkekti. Hastaların en sık rastlanan yakınmaları sırasıyla; burun tıkanıklığı 29 (%88), horlama 27 (%82) ve ağız kokusu 25 (%76) idi.

Ev içi risk faktörleri araştırıldığında, 18 (%52) hastada çevresel sigara dumanı maruziyeti, 13 (%38) hastada buhar makinesi kullanma ve 11 (%32) hastada klima ile ısınma saptandı.

Hastalarda atopiyi araştırmak üzere yapılan SPT'de, toplam 10 (%29) hastada inhalan alerjenlere karşı duyarlılık saptandı. Saptanan alerjen duyarlılıkları sıklık sırasına göre Alternaria 6 (%18), ev tozu

akarları (%12), ot poleni (%9) ve ağaç poleni (%6) idi. Hastaların 4'ünde (%12) sIgE (Alternaria) pozitif bulundu. Bu dört hastanın hepsinde SPT'de Alternaria duyarlılığı saptanmış idi. Ancak SPT'de Alternaria duyarlılığı saptanan iki hastanın sIgE (Alternaria) sonucu negatif bulundu (Tablo 1).

Tablo 1. Alerjik rinit ön tanısıyla yapılan pozitif deri testlerinin sonuçları.

	Prick test		SpIgE (m6)
	Genel	Mantar	
Pozitif	10 (%29)	6 (%18)	4 (%12)
Negatif	24 (%31)	28 (%82)	30 (%88)
Toplam	34	34	34

Alerji deri testi sonucu pozitif olan hastalarda en sık görülen yakınma horlama ve ağız kokusu iken, negatif hastalarda ise burun tıkanıklığı idi. Atopik olmayan çocukların 13'ünde (%54) çevresel sigara dumanı maruziyeti, 9'unda (%38) soğuk buhar cihazı kullanımı ve 8'inde (%33) klima kullanımı olduğu gözlemlendi. Buna karşın, atopik hastalarda çevresel sigara dumanı maruziyeti 5 hastada (%50), buhar makinası kullanma 4 hastada (%40) ve klima ile ısınma 3 hastada (%30) oranında saptandı. Operasyon sonrası en sık devam eden yakınma atopik hastalarda burun tıkanıklığı iken atopik olmayanlarda terleme idi.

TARTIŞMA

Adenoid hipertrofisi gelişiminde atopinin ve küf mantarı duyarlılığının rolünün araştırıldığı bu çalışmada, adenoid hipertrofisi olan hastalarda deri testi pozitifliği oranı %29 iken, bu hastalarda en sık olarak küf mantarı (%60) duyarlılığı saptanmıştır.

Kronik adenoidit ve AH ile atopi arasındaki ilişki olduğu özellikle AR'ın AH için önemli bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir ^(7,8). Huang ve ark. ⁽²⁾ AH ve AR birlikteliği olan hastalar ile yalnızca AR olan hastaları karşılaştırdıkları çalışmalarında, AR'lı çocuklarda küf mantarı duyarlılığının yüksek olduğunu ve AH gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. Doğru ve ark. ⁽⁷⁾ AR nedeniyle takip edilen 566 çocuğun 118 (%22,6)'inde AH'nin eşlik ettiğini ve AH'li olanlarda rinit semptomlarının

daha ciddi ve kalıcı seyrettiğini saptamışlardır. Aynı çalışmada, AR'e AH'nin eşlik ettiği hastalarda, Alternaria duyarlılığının %7,6 oranında iken AH olmayanlarda %3,2 olduğu bildirilmiştir.

Carr ve ark. ⁽¹⁾ obstrüktif uyku apnesi nedeniyle adeno-tonsillectomi uygulanan hastalarda inhalan allerjen duyarlılığını araştırmışlar ve %20 oranında ev tozu akarlarına duyarlılık saptanmışlardır. Çocuklarda AR etiyolojisinde ev tozu akarlarına duyarlılık daha sık olmasına karşın, çalışmamızda ev tozu akarlarına duyarlılık küf mantarlarına göre daha düşük bulunmuştur. Adenoid hipertrofisi olan çocuklarda invitro yöntemle %12, invivo yöntemle %18 oranında küf mantarı duyarlılığı saptanmıştır.

Küf mantarları, solunum yollarında hastalık yapan aero allerjenler arasında ev tozu ve polenlerden sonra üçüncü sırada gelmektedir ⁽⁹⁾. Atmosferde sık görülen küf mantarları Alternaria, Cladosporium, Penicillium ve Aspergillus olarak sıralanabilir ⁽¹⁰⁾. Çalışmamızda, Alternaria dışında Aspergillus fumigatus ve Cladosporium Herbarum gibi diğer küf mantarlarına karşı duyarlılığın araştırılmaması bu çalışmanın kısıtlayıcı bir yönü gibi görünebilir. Bu mantarlara karşı o dönemde sIgE bakılmadığı için çalışmaya dahil edilememiştir. Ancak Akdeniz ikliminde yaşayan çocuklarda küf alerjisinin en sık nedeni Alternaria olması ve Alternariaya karşı sensitizasyonun aynı zamanda birden fazla mantara karşı olabilecek polisensitizasyonu da göstermesi nedeniyle çalışmamızın bu eksikliğinin önemi azalmaktadır ⁽²⁾.

Çalışmamızın bir başka kısıtlayıcı yönü, AH olmayan aynı yaş grubunda kontrol hasta grubunun olmamasıdır. Epidemiyolojik çalışmalarda, Alternaria sensitizasyonunun prevalansı %3,6 iken, alerjik hastalığı olan seçilmiş hastalarda %30'a kadar çıkmaktadır ⁽¹¹⁾. Bölgemizde toplumda Alternaria prevalansını gösteren çalışma olmamasına rağmen, solunum yolu alerjisi olan hastalarda Alternaria duyarlılığını araştıran çalışmalar vardır ve %11,9 civarında bildirilmektedir ⁽¹²⁾. Toplumdaki prevalansın hafif üstünde %18 oranında duyarlılık saptadığımız için kontrol grubumuzun olmamasının önemi azalmıştır. Bu kısıtlılıklara karşın çalışmamızın öne çıkan yönleri, kuşku duyulmayacak şekilde AH varlığını göstermesi nedeniyle hastaların tümünün opere AH olması, küf

duyarlılığının hem in vivo hem invitro olarak gösterilmesidir.

Son zamanlarda non-alerjik rinit tanısı ile izlenmekte olan hastaların lokal AR olup olmadığını araştırmak için nazal yıkama sıvısında lokal spesifik IgE çalışmaları yapılmaktadır. Bu çalışmalarda, önceden non-alerjik rinit tanısı ile izlenen hastaların nazal mukozalarında ev içi ve ev dışı küf mantarlarına spesifik IgE yanıtı olduğu gösterilmiştir. Alerjik rinitin AH gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu düşünüldüğünde, invitro ve in vivo alerji testleri ile duyarlılık saptanmayan “nonalerjik” AH’li çocukların aslında lokal AR olduğu ve saptanamasa bile küf mantarı duyarlılığının düşünüldüğünden daha sık olduğu ileri sürülmüştür^(13,14). Sonuç olarak, lokal IgE yanıtının araştırıldığı bir çalışmada, adenoid dokusunda *Alternaria* ve *Aspergillus* için sIgE’nin belirgin olarak artmış olduğu saptanmıştır⁽⁶⁾. Hastalarımızda tipik AR klinik bulguları olmasına rağmen, atopi oranının düşük olması düşündürücüdür. Nazal örneklem yapamadığımız için objektif olarak söyleyemesek de hastalarımızın bir kısmının lokal AR olduğu düşünülebilir.

Sonuç olarak, AH’li çocuklarda deri testi pozitifliği ve küf mantarı duyarlılığı normal popülasyondan daha fazla bulunmuştur. Bu nedenle bu çocuklarda küf mantarı başta olmak üzere alerjik duyarlılığın araştırılması gerektiği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Carr E, Obholzer R, Caulfield H. A prospective study to determine the incidence of atopy in children undergoing adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007; 71:19-22.
2. Huang SW, Giannoni C. The risk of adenoid hypertrophy in children with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:350-355.
[https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62251-X](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62251-X)
3. Sadeghi-Shabestari M, Jabbari Moghaddam Y, Ghaharri H. Is there any correlation between allergy and adenotonsillar tissue hypertrophy? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011;75:589-891.
<https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2011.01.026>
4. Eren E, Arslanoğlu S, Bahçeci Erdem S, Nacaroglu T, Karkner CS, Can D, et al. Chicken or the egg: the dilemma of allergic rhinitis versus adenoid hypertrophy. *Rhinology* 2015;53:154-159.
<https://doi.org/10.4193/Rhin14.003>
5. Civelek E, Yavuz ST, Boz AB, Orhan F, Yuksel H, Uner A, et al. Epidemiology and burden of rhinitis and rhinoconjunctivitis in 9- to 11-year-old children. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24:364-370.
<https://doi.org/10.2500/ajra.2010.24.3484>
6. Shin SY, Ye YM, Eun YG, Kim SW, Cho JS, Park HS. Local IgE-mediated hypersensitivity to *Alternaria* in pediatric adenoid tissue. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012;76:1423-1428.
<https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2012.06.015>
7. Dogru M, Evcimik MF, Calim OF. Does adenoid hypertrophy affect diseases severity in children with allergic rhinitis? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017;274:209-213.
<https://doi.org/10.1007/s00405-016-4196-x>
8. Evcimik MF, Dogru M, Cirik AA, Nepesov M. Adenoid hypertrophy in children with allergic disease and influential factors. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015;79:694-697.
<https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.02.017>
9. Erel F, Karaayvaz M, Caliskaner Z, Ozangic N. The allergen spectrum in Turkey and the relationships between allergens and age, sex, birth month, birth place, blood groups and family history of atopy. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1998;8:226-233.
10. Gaffin Phipatanakul W. The role of indoor allergens in the development of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:128-135.
<https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e32832678b0>
11. Arbes SJ Jr, Gergen PJ, Elliott I, Zeldin DC. Prevalence of positive skin test responses to 10 common allergens in the US population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:377-383.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.05.017>
12. Bavbek S, Erkeköl FO, Ceter T, Mungan D, Ozer F, Pinar M, et al. Sensitization to *Alternaria* and *Cladosporium* in patients with respiratory allergy and outdoor counts of mold spores in Ankara atmosphere, Turkey. *J Asthma* 2006;43:421-426.
<https://doi.org/10.1080/02770900600710706>
13. Demirtürk M, Gelincik A, Ulsan M, Ertek B, Büyükoztürk S, Çolakoğlu B. The importance of mold sensitivity in non-allergic rhinitis patients. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:716-721.
<https://doi.org/10.1002/alr.21731>
14. Klimek L, Bardenhewer C, Spielhauer M, Harai C, Becker K, Pfaar O. Local allergic rhinitis to *Alternaria alternata*: [Evidence for local IgE production exclusively in the nasal mucosa]. *HNO* 2015;63:364-372.
<https://doi.org/10.1007/s00106-015-0005-x>

BUÇH II çocuk hastalarda düşme riski skoru: Harizmi ve BUÇH ölçekleri ile karşılaştırılması

BUÇH II Fall risk scale in children patients: Comparison with Harizmi and BUÇH scale

Sibel YÖNTEM¹, Derya GÖK², Hatice YILDIRIM SARI³, Fatma AYDINLIK GÜNTÜRKÜN¹

¹İzmir İli Güney Bölgesi Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği, İzmir

²İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

³İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü Çocuk Sağlığı ve Hemşireliği Anabilim Dalı, İzmir

ÖZ

Amaç: Düşmeler, hastanede tedavi olan bireylerin farklı sağlık sorunları yaşamasına yol açan bir unsur olmasına rağmen, gerekli önlemlerin alınması ile önlenabilir bir durumdur. Bu çalışmada, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2011 yılında geliştirilmiş olan BUÇH Düşme Riski Tanılama Ölçeği'nin HARİZMİ Düşme Riski Tanılama Ölçeği ile karşılaştırılması ve revizyonla BUÇH II Düşme Riski Tanılama Ölçeği'nin oluşturulması amaçlanmıştır.

Yöntem: Araştırma metodolojik türde tasarlanmıştır. Hastanede 2013-2014 yılları arasında düşen 58 hastanın dosyasından veriler retrospektif olarak toplanmış, prospektif veriler ise 2015 yılı Mart-Temmuz döneminde hastanede yatarak tedavi gören ve düşmeyen 148 hastadan yüz yüze görüşme yöntemi kullanılarak elde edilmiştir. Verilerin toplanmasında BUÇH Düşme Riski Tanılama Ölçeği ve HARİZMİ Düşme Riski Tanılama Ölçeği maddelerinin yer aldığı, sosyodemografik bilgileri de içeren 31 sorudan oluşan Bilgi Toplama Formu kullanılmıştır.

Bulgular: Buna göre düşme riskinin, "metabolik-endokrin, solunum sistemi, yanık, gastrointestinal sistem ve birden fazla hastalık tanısı" grubundaki hastaların "diğer" grup hastalara göre 11 kat, 1-4 yaş arası hastaların bir yaş altı hastalara göre 13 kat, 5-8 yaş aralığındaki hastaların 10 kat, 9 ve üzeri yaş aralığında olan hastaların ise iki kat daha fazla olduğu sonucu elde edilmiştir. Bakım ekipmanı kullanmayan hastaların kullananlara göre düşme 7 kat daha fazla olduğu istatistiksel olarak belirlenmiştir.

Sonuç: Araştırmada tanı, bakım ekipmanı, yaş, cinsiyet ve tedavi-sedasyonun düşme açısından risk faktörü olduğu, düşme ölçeğinin bu maddeleri kapsamasının uygun olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Hastanede düşme, çocuk hasta, düşme riski ölçeği

ABSTRACT

Objective: Although falls from a height in the hospital is an issue that lead to different health problems for the people who are treated in the hospital, it can be avoided by taking the necessary precautions. In this study, it is aimed to compare the BUÇH Fall Risk Assessment Scale developed in 2011 for children with the data from the Behçet Uz Children's Diseases and Surgery Training and Research Hospital and to develop BUÇH II Fall Risk Scale by revising the scale.

Methods: The research was designed in methodological type. The data belonged to 58 fallers hospitalized between the years 2013-2014 were collected from patient's history retrospectively whereas prospective data were collected using the face-to-face interview with 148 non-fallers hospitalized between the period March 2015 to July 2015. Information collection form consisting of 31 questions including BUÇH and HARİZMİ fall risk assessment scales besides socio-demographic information was used when collecting the data.

Results: According to this; the risk of falling in the groups with "burns, metabolic-endocrine, respiratory, gastrointestinal system and multiple diseases" was 11 times higher compared to the "other" patients group. The risk of falling in the age groups of 1-4, 5-8, ≥9 years was 13, 10, and 2 times higher when compared to the patients less than one year old. The risk of falling in patients who did not use care equipment is 7 times higher than those who used it.

Conclusion: Diagnosis, care equipment, age, sex and treatment-sedation are determined as risk factors for hospital falls, so it is appropriate for falling risk assessment scale covers these items.

Keywords: Fall in hospital, child patient, fall risk scale

Alındığı tarih: 23.12.2016

Kabul tarihi: 07.06.2017

Yazışma adresi: Hemşire Sibel Yöntem, 123/11 Sokak, No: 6 Poligon Mahallesi, Karabağlar, İzmir
e-mail: sibel.yontem@gmail.com

GİRİŞ

Günümüzde hasta güvenliği, sağlık bakım kalitesinin geliştirilmesindeki önemini korumaktadır. Hastane güvenliğini tehdit eden bir unsur olan düşmeler, sağlık sorunları nedeniyle hastaneye yatan bireylerin yaralanmasına yol açarak yeni bir sağlık sorunu yaratan, bu nedenle iyileşme ve taburculuk süresini uzatan, hasta ve ailesinin stresini arttırmakla birlikte, yaşam kalitesini olumsuz olarak etkileyen ancak gerekli önlemlerin alınmasıyla önlenabilir olan bir durumdur ^(1,2).

Düşmelerin önlenmesi ile ilgili olarak, 06/04/2011 tarihinde 27897 sayılı Resmi Gazete’de yayınlanan “Hasta ve Güvenliğinin Sağlanmasına Dair Yönetmelik” ile sağlık kurumları, düzenlemelerin yapılması ve gerekli önlemlerin alınması konusunda görevlendirilmiştir ⁽³⁾. Sağlık Bakanlığı, 2011 yılı Haziran ayından itibaren hastane hizmet kalite standartlarında da düşme riski değerlendirmesinin hastane tarafından belirlenen bir ölçekle yapılmasına ve düşmeleri önlemeye yönelik tedbirlerin alınmasına yer vermiştir ^(4,5).

Çocuklarda düşme riskini tanılamaya yönelik çeşitli ölçekler geliştirilmiştir; GRAF-PIF, CHAMPS,

Humpty Dumpty, I’m Safe, CUMMING’S bunlardan bazılarıdır. Bu ölçeklerde yer alan risk faktörleri Tablo 1’de açıklanmıştır ⁽⁶⁻¹⁴⁾. Türkiye’de 2011 yılında çocuklarda düşme riskini tanılayan herhangi bir ölçeğe ulaşılamadığından İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde çocuklara uygun bir ölçüm aracı geliştirilmesine yönelik çalışmalar başlatılmıştır. BUÇH ölçeği olarak isimlendirilen bu çalışmanın sonlandırıldığı dönemlerde Sağlık Bakanlığı tarafından HARİZMİ ölçeği yayınlanmıştır ^(15,16).

BUÇH Düşme Riski Tanılama Ölçeği: Ölçeğin geliştirilmesinde Ocak 2009-Mayıs 2011 tarihleri arasında gerçekleşen düşme olaylarına ilişkin raporlar ve düşen hastaların dosyaları incelenmiş ve taslak ölçek formu oluşturulmuş, uzman görüşü alınmış, 125 çocuk hastayla pilot çalışma yapılmış, pilot uygulamadan elde edilen veriler analiz edilerek 11 maddeden oluşan ölçek formu elde edilmiştir. Ölçek hastanede yatarak tedavi gören 1014 çocuk hastaya uygulanmış ve geçerlik güvenirlik analizleri yapılmıştır. Bu dönemde 54 hasta düşmüş ve geliştirilen ölçek tarafından hastaların %83,3’ü yüksek riskli olarak tanımlanmıştır.

BUÇH Düşme Riski Tanılama Ölçeği’nin 1. mad-

Tablo 1. Çocuklarda düşme riskini tanımlamaya yönelik ölçekler ve risk faktörleri.

Risk Faktörleri	BUÇH	BUÇH II	HARİZMİ	GRAF PIF	CHAMPS	HUMPTY DUMPTY	I’M SAFE	CUMMING’S
Tedavi Gördüğü Klinik	X							
Yaş	X	X			X	X		
Düşme Öyküsü	X			X	X		X	
Tanısı	X	X	X			X	X	
Akut veya Kronik Ortopedik, Kas-İskelet Sistemi Tanısı				X			X	
Mental Durum	X				X			
Yaşam Bulguları	X							
Tedavi	X	X	X	X	X	X	X	X
Cerrahi/Sedasyon/Anestezi Müdahale	X	X	X			X		
Mobilizasyonda Kısıtlama Olması	X	X	X					
Bakım Veren Kişi	X							
Çevresel Faktörler	X		X		X	X	X	X
Hastanede Kalış Süresi				X				
Fiziksel/İş ve Uğraşı Tedavisi gereksinimi				X				
Mobilizasyonda Bozulma					X			
Güvenlik					X			
Cinsiyet		X				X		
Bilişsel Bozukluklar						X		X
Fiziksel Değişiklik ve Bozulma								X
Fonksiyonel Durum								X

desi çocuk hastanesinde bulunan servislere göre puanlanmaktadır. Farklı kurumlarda benzer servis bulunmadığında ya da hasta içinde yeni klinikler açıldığında puanlamada sıkıntılar yaşanabilmektedir. Ayrıca, o dönemde düşmeyi belirleyen başka bir ölçek olmaması nedeniyle paralel ölçek karşılaştırması da yapılamamış olan ve 2011 yılından bu yana kullanılan BUÇH Çocuk Hastalarda Düşme Riski Tanılama Ölçeği'nin gelen geribildirimler de dikkate alınarak revizyon gereksinimi doğmuştur.

Amaç: HARİZMİ ile BUÇH Çocuk Hastalarda Düşme Riski Tanılama ölçeklerini karşılaştırmak ve BUÇH Çocuk Hastalarda Düşme Riski Tanılama Ölçeği'nin revizyonunu yaparak BUÇH II Düşme Riski Tanılama Ölçeği'ni geliştirmek.

GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırmanın türü: Araştırma metodolojik türde tasarlanmıştır. Araştırmada düşen hastalara ait bilgiler retrospektif, düşmeyen hastalara ait veriler prospektif olarak toplanmıştır.

Araştırmanın yeri ve zamanı: Araştırma İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 2015 yılında yürütülmüştür.

Örnekleme: Araştırmanın verileri, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2013-2014 yılları arasında yatarak tedavi gören ve düşme olayı yaşamış tüm hastaların (58 hasta) dosyalarından, 2015 yılı Mart-Temmuz döneminde hastanede yatarak tedavi gören ve düşmeyen 148 hastadan yüz yüze görüşme yöntemi kullanılarak elde edilmiştir. Düşen ve düşmeyen hasta verilerinin toplanma yıllarının farklı olması, belirtilen dönemde hastanenin yapısında ve fiziksel koşullarında bir değişim olmadığı için geliştirilecek olan modelde yanlılığa neden olmayacaktır.

İstatistiksel yöntem: Düşme riski ölçeğinin oluşturulmasında kategorik bağımlı değişkenlerin sınıflandırılmasında kullanılan lojistik regresyon analizi yönteminden yararlanılmıştır. Ölçekte kesim noktasını belirlemek amacıyla ise alıcı işlem karakteristiği (ROC eğrisi) kullanılacaktır. ROC eğrisinde ölçeklerin duyarlılık (düşmeyi tahmin etme başarısı) ve özgüllük (düşmemeyi tahmin etme başarısı) oranı

değerlendirilecektir.

Veri toplama formları: Araştırmada BUÇH Düşme Riski Tanılama Ölçeği ve HARİZMİ Düşme Riski Tanılama Ölçeği maddelerinin yer aldığı, sosyodemografik bilgileri de içeren 31 sorudan oluşan Bilgi Toplama Formu kullanılmıştır.

Sosyodemografik bilgi formunda, yatış tarihi, taburculuk tarihi, tedavi gördüğü klinik, yaşı, cinsiyeti, bakım veren kişi, annenin yaşı, annenin eğitim durumu, düşme öyküsü, tanısı, ameliyat olma durumu, mental durumu, yaşam bulguları, tedavisi, sedasyon alma durumu, hastaya bağlı bakım ekipmanlar, ayakta/yürürken fiziksel destek gereksinimi, görme durumu, çevresel faktörler, ağrı değerlendirme skoru, oksijenasyon durumu ile ilgili sorular yer almaktadır.

BUÇH Düşme Riskini Tanılama Ölçeği yukarıda da belirtildiği gibi Demir ve ark. tarafından geliştirilmiştir ⁽¹⁵⁾.

Harizmi Düşme Ölçeği Sağlık Bakanlığı tarafından geliştirilmiştir ⁽¹⁶⁾. Ölçeğin geçerlik güvenirliğine ilişkin herhangi bir bilgi bulunmamaktadır. Ölçek düşme riskini sorgulayan 9 maddeden oluşmaktadır (nörolojik hastalık/semptom, oksijenlenme değişikliği, düşme riski açısından özellikli hastalığı/semptomu, uygun yatakta yatırılma durumu, görme engeli, hastaya bağlı ekipmanlar, ayakta/yürürken fiziksel desteğe gereksinim duyma durumu, post-op. dönemde olma ve riskli ilaç kullanımı).

Veri toplanması, işlem: Çalışma kapsamında, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 2013-2014 yılları arasında yatarak tedavi gören ve düştüğü tespit edilen 58 hastanın verileri kullanılmıştır. Söz konusu hastaların ilgili verileri hasta dosyaları taranarak toplanmıştır. Düşmeyen 148 hastanın verileri ise 2015 yılı Mart-Temmuz döneminde tedavi gören hastalardan yüz yüze görüşme yöntemi kullanılarak elde edilmiştir. Düşen ve düşmeyen hasta verilerinin toplanma yılının farklı olması belirtilen dönemde hastanenin yapısında ve fiziksel koşullarında bir değişim olmadığı için geliştirilecek olan modelde yanlılığa neden olmayacaktır. Düşmeyen hastaların verisi için kliniklerde yatan hasta sayıları dikkate alınarak öncelikle her bir klinikte kaç hasta ile görüşme yapılacağı belirlenmiştir. Sonrasında ise kliniklerdeki yatak

sayıları dikkate alınarak ilgili klinikte kaç hasta ile görüşme yapılacak ise o kadar sayıda yatak rassal örnekleme yolu ile seçilmiş ve seçilen yataklarda tedavi gören hastalar ile görüşme gerçekleştirilmiştir. Öte yandan, oluşturulacak ölçeğin çapraz sağlamasını yapmak adına, düşen ve düşmeyen hastalardan ayrı ayrı olmak üzere veri seti yerine koymadan metodu uygulanarak rassal olarak iki parçaya ayrılmıştır. Verinin %70'i (145) öğrenme verisi olarak kullanılırken, %30'u (61) test verisi olarak kullanılmıştır.

Çapraz analizler yapılarak risk faktörlerinin çocuk hastalarda düşme üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar Tablo 2'de özetlenmiştir. Yaş gruplarında gerçekleşen düşme oranları dikkate alınarak yaştan bir yaş altı, 1-4 yaş arası, 5-8 yaş arası ve 9 yaş ve üstü olmak üzere dört grupta ele alınması

kararlaştırılmıştır. Hastalık tanısı ve düşme oranları incelendiğinde bu değişkenin metabolik-endokrin, solunum sistemi, gastrointestinal sistem, yanık, birden fazla hastalık tanısı bir grup; üriner sistem, kardiyovasküler sistem, nörolojik sistem bir diğer grup ve bu tanıların dışında kalan hastalıklar bir grup olacak şekilde üç farklı grupta toplanmasına karar verilmiştir. Hastanın solunum hızı, nabız, ateş, diastolik, sistolik kan basınçları değerlendirirken literatürde ilgili değişkenlerin farklı yaş grupları için normal kabul edilen değer aralıkları dikkate alınmıştır. Söz konusu değişkenler normal değerlerde ya da normal değerlerin üzerinde olacak şekilde sınıflandırılmıştır. Tablo 2 incelendiğinde cinsiyet, yaş, tanı grubu, düşme öyküsü, oksijenasyonda bozulma, yaşam bulguları, mental durum, hasta yatağının uygun olma

Tablo 2. Risk faktörleri ve düşen hasta oranları.

Risk Faktörü	Gruplar	Düşmeyen (%)	Düşen (%)	Toplam	Risk Faktörü	Gruplar	Düşmeyen (%)	Düşen (%)	Toplam
Cinsiyet	Erkek	90 (68,7)	41 (31,3)	131	Sedasyon alma	Evet	23 (88,5)	3 (11,5)	26
	Kız	58 (77,3)	17 (22,7)	75		Hayır	122 (70,5)	51 (29,5)	173
	Annesi dışında	8 (72,7)	3 (27,3)	11	Post-op 48	Evet	25 (100)	0 (0)	25
Bakım veren kişi	Annesi	110 (67,1)	54 (32,9)	164		Hayır	122 (68,5)	56 (31,5)	178
	Yok	30 (100)	0 (0)	30		Az	1 (100)	0 (0)	1
	İlköğretim	76 (86,4)	12 (13,6)	88	Görme durumu	Görüyor	144 (72,4)	55 (27,6)	199
	Lise	22 (88)	3 (12)	25		Görmüyor	0 (0)	1 (100)	1
Anne öğrenim	Okuryazar değil	18 (90)	2 (10)	20		Uygun	110 (75,3)	36 (24,7)	146
	Üniversite	8 (88,9)	1 (11,1)	9	Kullanılan yatak	Uygun değil	38 (69,1)	17 (30,9)	55
	Yüksek lisans	1 (100)	0 (0)	1		1 yaş altı	46 (95,8)	2 (4,2)	48
Düşme öyküsü	Var	2 (50)	2 (50)	4		1-4 yaş	45 (50,6)	44 (49,4)	89
	Yok	146 (74,5)	51 (25,5)	196	Yaş grubu	5-8 yaş	29 (74,4)	10 (25,6)	39
	Metabolik, Endokrin, Solunum, Yanık, Gastrointestinal, Birden Fazla	46 (52,9)	41 (47,1)	87		9 yaş ve üzeri	28 (93,3)	2 (6,7)	30
Tanı grubu	Üriner, Kardiyovasküler, Nörolojik	24 (68,6)	11 (31,4)	35	Nabız	Normal	110 (69,2)	49 (30,8)	159
	Diğer	78 (92,9)	6 (7,1)	84		Yüksek	38 (80,9)	9 (19,1)	47
Ameliyat durumu	Evet	22 (75,9)	7 (24,1)	29	Solunum	Normal	94 (67,6)	45 (32,4)	139
	Hayır	126 (71,6)	50 (28,4)	176		Yüksek	54 (80,6)	13 (19,4)	67
	0	135 (71,4)	54 (28,6)	189	Ateş	Normal	138 (71,9)	54 (28,1)	192
	1	4 (100)	0 (0)	4		Yüksek	10 (71,4)	4 (28,6)	14
Ağrı skoru	2	6 (66,7)	3 (33,3)	9	Sistolik	Normal	133 (69,6)	58 (30,4)	191
	3	1 (100)	0 (0)	1		Yüksek	15 (100)	0 (0)	15
	4	1 (100)	0 (0)	1	Diastolik	Normal	139 (70,6)	58 (29,4)	197
	Evet	6 (40)	9 (60)	15		Yüksek	9 (100)	0 (0)	9
Oksijenasyon	Hayır	141 (74,2)	49 (25,8)	190	Bakım ekipmanı	Yok	98 (65,3)	52 (34,7)	150
	Bozuk	5 (62,5)	3 (37,5)	8		Var	50 (89,3)	6 (10,7)	56
Mental durum	Oryante	137 (71,4)	55 (28,6)	192	Riskli ilaç kullanımı	Yok	122 (82,4)	26 (17,6)	148
	Stabil	132 (70,6)	55 (29,4)	187		Var	48 (82,8)	10 (17,2)	58
Yaşam bulguları	Unstabil	10 (90,9)	1 (9,1)	11					

durumu, fiziksel desteğe gereksinim duyma, nabız, solunum hızı, sistolik kan basıncı değişkenlerinin çocuk hastalarda düşme riski tahmin modellerinde kullanılmasına karar verilmiştir. Tedavi olunan klinik ile düşme arasındaki ilişki hastalık tanısı ve yaş ile açıklanabildiği için bu değişken BUÇH II’de kapsam dışı tutulmuştur.

BULGULAR

Lojistik regresyon yöntemi kullanılarak model kurulmuş elde edilen model özeti Tablo 3’te gösterilmiştir. Buna göre; tanı grubu, yaş grubu ve bakım ekipmanı (IV infüzyon, solunum cihazı, dren vb.) olup olmama değişkenleri için Wald test istatistik değerleri yüksek, p değerleri düşük, odds oranları yorumlanabilir ve buna ait güven aralıkları da 1 değerini içermediği için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Tanılar üç kategoride incelendiğinde referans grubu olarak “diğer” hastalık grubu alınmıştır. Buna göre, “metabolik-endokrin, solunum sistemi, yanık, gastrointestinal sistem ve birden fazla hastalık tanısı” grubundaki hastaların “diğer” grup hastalara göre düşme riskinin 11 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir. Benzer şekilde; “üriner sistem, kardiyovasküler sistem ve nörolojik sistem hastalık tanıları” grubunda yer alan hastaların düşme riski “diğer” grubunda yer alan hastalara göre 7 kat daha fazla olarak bulunmuştur. Yaş gruplarına bakıldığında 1-4 yaş arası hastaların 1 yaş altı hastalara göre

düşme riski 13 kat iken, 5-8 yaş aralığındaki hastaların 10 kat, 9 ve üzeri yaş aralığında olan hastaların ise 2 kat daha fazla olduğu sonucu elde edilmiştir. Bakım ekipmanı kullanmayan hastaların kullananlara göre düşme riskinin 7 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir.

Lojistik regresyon tarafından anlamlı bulunan üç risk faktörüne ilişkin beta katsayıları revize ölçek BUÇH II’nin oluşturulmasında kullanılmıştır. Skor katsayıları, beta katsayıları van Walvaren ve ark. tarafından yapılan çalışmada, açıklandığı şekilde kullanılarak belirlenmiştir. Bu bağlamda her bir beta katsayısı mutlak değeri en küçük olan beta katsayısına (0,847) bölünerek elde edilen skorlar Tablo 4’te görülmektedir.

Tablo 4. BUÇH II regresyon analizi.

Risk Faktörü	B	Beta/ Mutlak (minbeta)	Skor Katsayısı
Tanı Grubu			
Metabolik-Endokrin, Solunum Sistemi, Yanık, Gastrointestinal Sistem, Birden Fazla Hastalık Tanısı	2,388	2,82	3
Üriner Sistem, Kardiyovasküler Sistem, Nörolojik Sistem	1,950	2,30	2
Bakım Ekipmanı Yok	1,888	2,23	2
Yaş Grubu			
1-4 Yaş	2,534	2,99	
4-8 Yaş	2,255	2,66	3
9 Yaş ve üzeri	,847	1,00	1
Sabit	-5,984		

Tablo 3. Lojistik regresyon model katsayıları.

Risk Faktörü	B	Wald	p-değeri	Exp (B)	EXP(B) için 95,0% G.A.	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Tanı Grubu		14,763	,001			
Metabolik-Endokrin, Solunum Sistemi, Yanık, Gastrointestinal Sistem, Birden Fazla Hastalık Tanısı	2,388	14,712	,000	10,888	3,214	36,882
Üriner Sistem, Kardiyovasküler Sistem, Nörolojik Sistem	1,950	6,507	,011	7,025	1,571	31,420
Bakım Ekipmanı Yok	1,888	7,488	,006	6,608	1,709	25,553
Yaş Grubu		12,350	,006			
1-4 Yaş	2,534	9,821	,002	12,609	2,584	61,522
4-8 Yaş	2,255	6,152	,013	9,533	1,605	56,626
9 Yaş ve Üzeri	,847	,580	,446	2,332	,264	20,583
Sabit	-5,984	28,620	,000	,003		

Referans grubu. Tanı: Diğer hastalık grubu, Yaş grubu: Bir yaş altı hastalar, Bakım ekipmanı: ekipman kullananlar.

Yapılan regresyon analizi sonucunda yalnızca tanı, bakım ekipmanı ve yaşın düşme ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Düşen hasta sayısının az olması nedeniyle risk faktörlerinin değerlendirilmesinde uzman görüşlerine de başvurulmuştur. Son 3 yılda, hastanede yatarak tedavi gördüğü sırada düşme olayı yaşayan hastaların durumlarını değerlendiren uzmanlar tarafından cinsiyetin ve tedavi-sedasyon durumunun revize edilen formda yer alması uygun bulunmuştur.

Ayrıca, en fazla düşme olayının 1-6 yaş grubunda yaşanması nedeniyle skorlamada bu yaş grubunun ele alınması kararlaştırılmıştır. İstatistiksel analizler ve uzman görüşünün bir arada değerlendirilerek oluşturulan skor katsayıları Tablo 5'te görülmektedir.

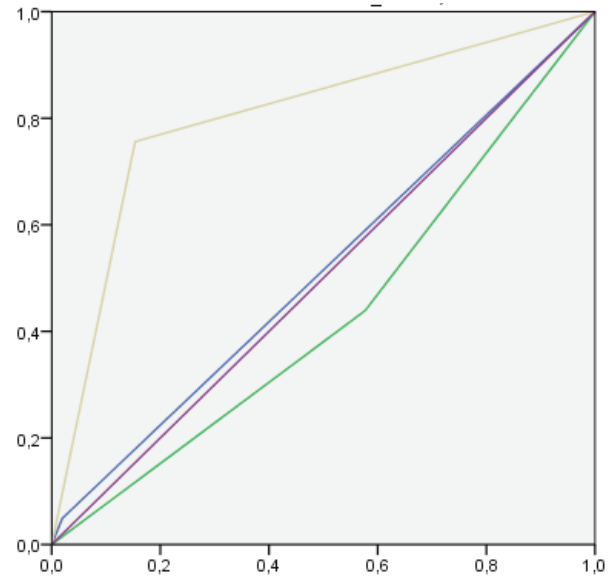
BUÇH II'de düşme riski yüksek hastayı belirlemede kullanılacak kesim noktasını belirlemek amacıyla ROC analizi yapılmış olup, 5,5 puan ölçekte kesim noktası olarak belirlenmiştir. Bu noktada ölçeğin duyarlılığı %77,6, özgüllüğü %70,3, eğri altında kalan alan ise 0,83 olarak saptanmıştır.

Tablo 5. BUÇH II skor katsayıları.

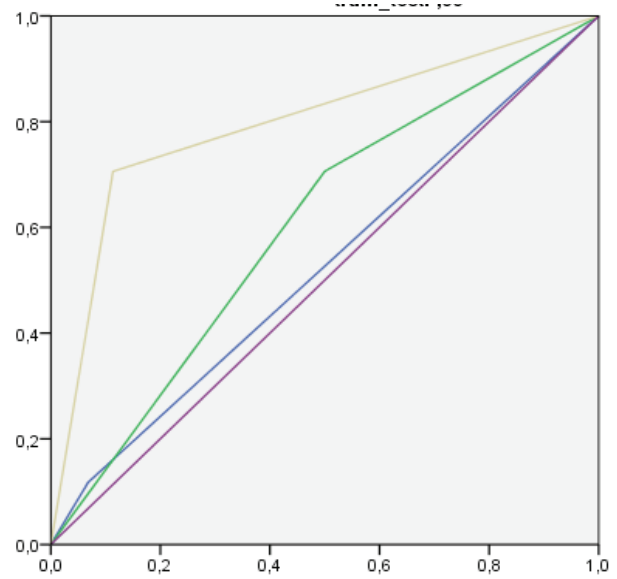
Risk Faktörü	Skor Katsayısı
Tanı Grubu	
• Metabolik-Endokrin, Solunum Sistemi, Yanık, Gastrointestinal Sistem, Birden Fazla Hastalık Tanısı	3
• Üriner Sistem, Kardiyovasküler Sistem, Nörolojik Sistem	2
Bakım Ekipmanı Yok	2
1-6 Yaş Grubu	2
Erkek Hasta	1
Tedavi-Sedasyon Var	1

HARİZMİ, BUÇH ve BUÇH II Karşılaştırılması

Performans değerlendirmesinde doğru pozitif yüzdesini gösteren duyarlılık ve doğru negatif yüzdesini gösteren özgüllük hesaplanmıştır. Bunun yanı sıra ölçümlerin gerçek değere yakınlık derecesini gösteren doğruluk ve farklı eşik değerleri için doğru pozitif yüzdesine karşılık yanlış pozitif yüzdesini gösteren işlem karakteristiği eğrisi altında kalan alan (AUC-Area Under Curve) hesaplanmıştır. Şekil 1'de görüldüğü üzere BUÇH II düşen ve düşmeyen hastayı ayırt etmede (öğrenme verisi: 0,801, test verisi:



a) Öğrenme Verisi



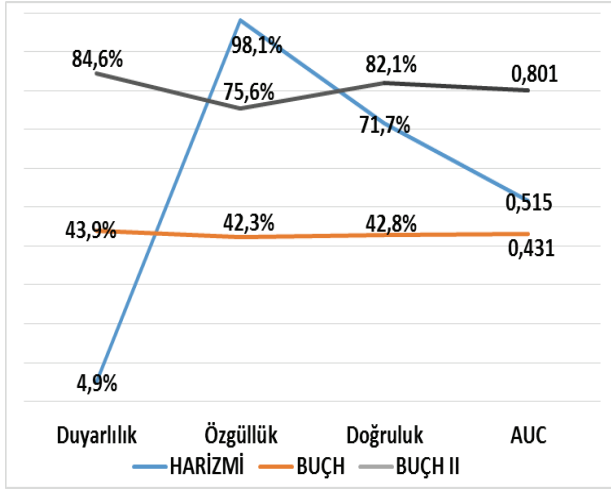
b) Test Verisi

— HARİZMİ — BUÇH — BUÇH II

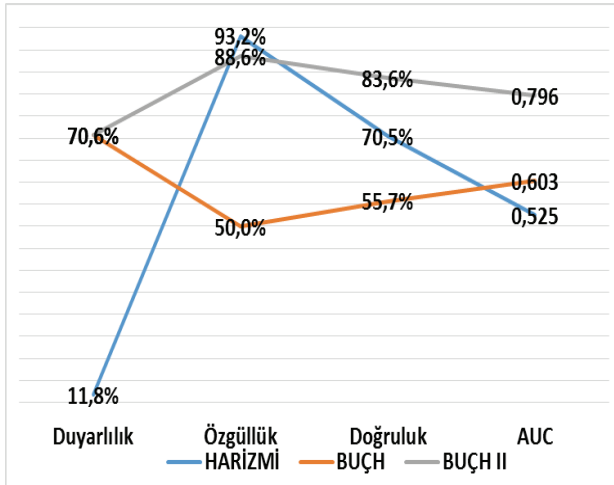
Şekil 1. HARİZMİ, BUÇH, BUÇH II işlem karakteristik eğrisi.

0,796) hem öğrenme hem de test verisinde belirgin bir şekilde daha başarılıdır.

Şekil 2 incelendiğinde, HARİZMİ'nin düşmeyen hastayı doğru tahmin etme başarısının yüksek olduğu



a) Öğrenme Verisi



b) Test Verisi

— HARİZMİ — BUÇH — BUÇH II

Şekil 2. HARİZMİ, BUÇH, BUÇH II performans ölçüleri.

görülürken (öğrenme verisi: %98,1, test verisi: %93,2) düşen hastayı doğru tahmin etme başarısının ise oldukça düşük (öğrenme verisi: %4,9, test verisi: %11,8) olduğu görülmektedir. Öte yandan, BUÇH'da ise HARİZMİ'nin tersine düşen hastayı doğru tahmin etme oranı (öğrenme verisi: %42,3, test verisi: %50), düşmeyen hastayı doğru tahmin etme oranına kıyasla daha yüksektir. Buna karşın, BUÇH II'nin hem düşen hastada (öğrenme verisi: %84,6, test verisi: %70,6) hem de düşmeyen hastada (öğrenme verisi: %75,6, test verisi: %88,6) doğru tahmin yüzdeleri yüksektir. Ayrıca, HARİZMİ düşen hastayı tahmin etmede 9 BUÇH ise 11 risk faktörü kullanmaktadır. BUÇH II'nin hesaplanabilmesi için ise yalnızca üç risk faktörüne gereksinim duyulmaktadır.

TARTIŞMA

Düşme çocukluk döneminde önemli bir sorundur. Harris ve ark.'nın ⁽²⁾ Amerika'da düşme nedeniyle acil servise gelen 98.145 çocuk hasta ile yürüttüğü çalışmada; her yıl yaklaşık 5180 çocuğun düştüğü, düşen çocukların yaş ortalamasının 5.1 olduğu, erkek çocuklarda düşmenin daha fazla gerçekleştiği, düşen çocukların 1/4'inin hastaneye yatması gerektiği, 0-4 yaş çocuklarda kafa yaralanması ve hospitalizasyon ya da ölümün 5-17 yaşa göre daha sık gerçekleştiği saptanmıştır. Jamerson ve ark.'nın ⁽¹⁹⁾ çalışmasında; her bin hastanın 0.84'ünün düştüğüne, bunların ise %48'inin önlenabilir olduğuna dikkat çekilmiştir. Ayrıca çocuk hastalar için düşme ölçeklerinin incelediği bu çalışmada; kullanılan ölçeklerin geçerlik güvenirliklerinin düşük olduğu, düşen çocukların sadece %47'sinde düşme riskini belirleyebildiği belirtilmiştir. 2011 yılında geliştirilen BUÇH Düşme Riski Tanılama Aracı'nı HARİZMİ ile karşılaştırmak ve ölçeğin revizyonunu yaparak BUÇH II'yi geliştirmek amacıyla yürütülen bu çalışmada, BUÇH II'nin düşen ve düşmeyen hastayı ayırt etme ve tahmin etmede hem BUÇH hem de HARİZMİ'den yüksek olduğu saptanmıştır. Bu açıdan bakıldığında, BUÇH II'nin düşen ve düşmeyen hastaları doğru tahmin etmesi olumlu bir durum olarak değerlendirilebilir.

Bu çalışmada, düşen hasta verileri retrospektif olarak elde edilmiştir. GRAF (The General Risk

Assessment for Pediatric Inpatient Falls scale) ve HUMPTY DUMPTY ölçekleri geliştirilirken benzer şekilde retrospektif hasta verileri ile çalışılmıştır. GRAF'ın analizlerinde ölçeğin hastanede yatış, IV tedavi, fiziksel ya da uğraşı terapisi alma, konvülfif tedavi görme ve ortopedik tanılarla ilişkili olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde bu kriterler I'm Safe ölçeği için de geçerlidir. GRAF ve I'm Safe birlikte incelendiğinde; yetersizlik, tedavi, sedasyon, tanı, düşme öyküsü ve çevre düşme ile ilişkili faktörler olarak belirtilmektedir^(9,11). HUMPTY DUMPTY Ölçeği'nde ise düşme yaş, cinsiyet, tanı, bilinç durumu, çevresel faktörler, ilaçlar ve cerrahi ya da anestezi alma durumu ile ilişkili olarak saptanmıştır⁽¹⁸⁾. Görüldüğü gibi yaş ve hastalık tanısı hem GRAF, hem I'm Safe, hem Humpty Dumpty hem de BUÇH II'de düşmeyi etkileyen faktörlerdir. Jamerson ve ark.'nın⁽¹⁹⁾ çalışmasında ise aktif, oryante, kronolojik yaşıyla uyumlu gelişimsel yaşa sahip, dengesi iyi durumda olan çocuklarda düşme riskinin daha yüksek olduğu, buna karşılık nöbet öyküsü olan ya da senkop geçiren çocuklarda düşme riskinin daha düşük olduğu, anestezi, sedasyon ve narkotik kullanımının düşme riski ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Bu sonuçlara bakarak düşmeye neden olan risk faktörleri açısından daha fazla çalışma yapılması gerektiği söylenebilir.

SONUÇ

Çocuklarda düşme riskini tanılamak amacıyla geliştirilmiş BUÇH Düşme Riskini Tanılama Ölçeği'nin revize edilmesi amacıyla yapılan bu araştırmada tanı, bakım ekipmanı, yaş, cinsiyet ve tedavisi sedasyonun düşme açısından risk faktörü olduğu, düşme ölçeğinin bu maddeleri kapsamının uygun olduğu sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Berke D, Aslan FE. Cerrahi hastalarını bekleyen bir risk: Düşmeler, nedenleri ve önlemler. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi* 2010;13(4):72-77.
2. Harris VA, Rochette LM, Smith GA. Pediatric injuries attributable to falls from windows in the United States in 1990-2008. *Pediatrics* 2011;128(3):455-462. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-2687>

3. T.C. Resmi Gazete (06.04.2011, Sayı:27897). Hasta ve Çalışan Güvenliğinin Sağlanmasına Dair Yönetmelik.
4. Çinal A, Demir M. T.C. Sağlık Bakanlığı Performans Yönetimi ve Kalite Geliştirme Daire Başkanlığı Hastane Hizmet Kalite Standartları Kitabı. Pozitif Matbaa, Ankara, 2011. s. 27-46.
5. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlıkta Kalite ve Akreditasyon Daire Başkanlığı. Sağlıkta Kalite Standartları-Hastane (Versiyon-5; Revizyon-01). 2. Baskı. Ankara. 2016, s. 157-158. <http://www.kalite.saglik.gov.tr/Eklenti/3460,skshastanesetiv5r1pdf.pdf?0>
6. Ryan-Wenger NA, Kimchi-Woods J, Erbaugh M, LaFollette L, Lathrop J. Challenges and conundrums in the validation of pediatric fall risk assessment tools. *Pediatric Nursing* 2012;38(3):159-167.
7. Chroma J. Risk of Falling in Pediatric Nursing. *Cent Eur J Nurs Midw* 2016;7(4):542-548.
8. Harvey K, Kramlich D, Chapman J, Parker J, Blades E. Exploring and evaluating five paediatric falls assessment instruments and injury risk indicators: an ambispective study in a tertiary care setting. *Journal of Nursing Management* 2010;18:531-541. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2834.2010.01095.x>
9. Graf E. Pediatric hospital falls: Development of a predictor model to guide pediatric clinical practice. Children's Memorial Hospital 2005.
10. Graf E. Magnet children's hospitals: leading knowledge development and quality standards for inpatient pediatric fall prevention programs. *Journal of Pediatric Nursing* 2011;26(2):122-127. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2010.12.007>
11. Rannie M, Neiman J. I'm safe: Development of a fall prevention program to enhance quality and patient safety. Denver, CO: The Children's Hospital Denver 2008.
12. Hill-Rodriguez D, Messmer PR, Williams PD, Zeller R, Williams A, Wood M, Henry M. The Humpty Dumpty Falls Scale: A Case-Control Study. *Journal for Specialists in Pediatric Nursing* 2009;14(1):22-32. <https://doi.org/10.1111/j.1744-6155.2008.00166.x>
13. Razmus I and Davis D. The Epidemiology of falls in hospitalized children. *Pediatric Nursing* 2012;38(1):32-35.
14. Oliver D, Daly F, Martin FC, Mc Murdo MET. Risk factors and risk assessment tools for falls in hospital in-patients: A systemic review. *Age and Aging* 2004;33(2):122-130. <https://doi.org/10.1093/ageing/afh017>
15. Demir D, Çevik Yöntem S, Yıldırım Sarı H, Bektaş M. Çocuk hastalar için düşme riski tanılama ölçeği'nin geliştirilmesi. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi* 2013;10(3):34-41.
16. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlıkta Kalite ve Akreditasyon Başkanlığı Harizmi Düşme Riski Ölçeği. <http://www.kalite.saglik.gov.tr/TR,13485/harizmi-dusme-riski-olcegi.html>
17. Van Walraven C, Austin P, Jennings A, Quan H, Forster A. A modification of the elixhauser comorbidity measures into a point system for hospital death using administrative data. *Medical Care* 2009;47(6):626-633. <https://doi.org/10.1097/MLR.0b013e31819432e5>
18. Wood ML. Implementing a Humpty Dumpty Falls(tm) Scale & Prevention Program. *Pursuit of Excellence* 2006;7(1):3, Retrieved from <http://www.mch.com/pdf/NN72006.pdf>
19. Jamerson PA, Graf E, Messmer PR, Fields HW, Barton S, Berger A, et al. Inpatient Falls in Freestanding Children's Hospitals. *Pediatric Nursing* 2014;40(3):127-135.

Kawasaki hastalığı: Erzurum ilinde izlenen çocuk hastaların değerlendirilmesi

Kawasaki disease: An evaluation of pediatric patients in Erzurum

Soner Sertan KARA¹, Ufuk Utku GÜLLÜ², İsmail BALABAN²

¹Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Erzurum

²Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, Erzurum

ÖZ

Amaç: Kawasaki hastalığı (KH) çocukluk çağında edinilmiş kalp hastalıklarının en sık nedenlerindendir. Ülkemizdeki insidansı bilinmeyen hastalık multisistemik vaskülitik bir sendrom olup, pek çok organı ve sistemi etkilemektedir.

Yöntem: Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesinde KH tanısı konulan hastaların klinik ve laboratuvar bulguları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 4,1±2,4 yıldır, 8'i (%66,6) erkek, 4'ü (%33,3) kızdır. Hastaların başvuruda ortalamaları 8,5±3,5 gündür, semptomları mevcuttur. On (%83,3) hastaya akut, 2 (%16,6) hastaya subakut KH (12 ve 17 gün) tanısı konuldu. Hastaneye en sık başvuru üçer olguyla 4. ve 9. aylarda oldu. Tüm hastaların en az 5 günden beri süren ateşi ve oral mukoza değişiklikleri mevcuttur. Diğer sık bulgular, on birer (%91,7) hastada konjunktivit ve polimorfik ekzantemdir. On (%83,3) hastanın komplet, 2 (%16,6) hastanın inkomplet KH vardı. İkişer (%16,6) hastada safra kesesi hidropsu ve BCG aşısı reaktivasyonu saptandı. Çalışmada, beyaz küre sayısı, C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı ortalama değerleri normal sınırların üzerindedir. Trombositoz 4 (%33,3), hiponatremi 8 (%66,6), hipoalbuminemi 3 (%25) ve steril piyüri 3 (%25) hastada gözlemlendi. Dört (%33,3) hastada ekokardiyografide bulgu (2'sinde sol koroner arterde dilatasyon, 2'sindeyse intravenöz immünglobulin [IVIG] tedavisiyle gerilemiş olan hafif mitral yetmezlik ve sol ventrikül fonksiyonlarında azalma) saptandı. Tüm hastalara tanı anında IVIG, hastaların 9'una yüksek doz, 3'üne düşük doz asetil salisilat başlandı. Bir (%8,3) hastaya ikinci doz IVIG verildi. Koroner dilatasyonu bulgularının 3. ve 6. aydaki kontrollerde gerilese de devam ettiği görülerek asetil salisilat tedavilerine devam edildi.

Sonuç: Nadir görülen ancak yüksek morbidite riskine sahip KH ülkemizde Doğu Anadolu bölgesinde de görülmektedir. Hızlı tedaviyle komplikasyonlar önlenileceği için hastalığın hakkında farkındalığın artması önemlidir.

Anahtar kelimeler: Asetil salisilat, intravenöz immünglobulin, Kawasaki hastalığı

ABSTRACT

Objective: Kawasaki disease (KD) is a frequently seen acquired childhood heart disease. This multisystemic vasculitic syndrome involves most organs and systems. The incidence in Turkey is unknown.

Methods: Patients with KD at the Erzurum Regional Training and Research Hospital were retrospectively evaluated.

Results: Patients' mean age was 4.1±2.4 years; eight (66.6%) patients were male and four (33.3%) female. Symptoms persisted for a mean 8.5±3.5 days. Ten (83.3%) patients were diagnosed with acute KD and two (16.6%) with subacute KD. Admission was most common in the 4th and 9th months with three cases each. All patients had fever for at least five days and oral mucosa changes. Other findings were conjunctivitis and polymorphic exanthems in 11 (91.7%) patients. Ten (83.3%) patients had complete KD and two 2 (16.6%) incomplete KD. Two (16.6%) patients had gallbladder hydrops and two (16.6%) had BCG vaccine reactivation. White blood cell count, CRP, and ESR were above normal limits. Thrombocytosis was present in four (33.3%), hyponatremia in eight (66.6%), hypoalbuminemia in three (25%), and sterile pyuria in three (25%) patients. Four (33.3%) patients had abnormal echocardiography findings (two patients had left coronary artery dilation, and two minimal mitral insufficiency and decrement in left ventricular functions that were reversed with IVIG treatment). All patients received IVIG; nine received high-dose and three low-dose acetylsalicylic acid. One (8.3%) patient received a secondary dose of IVIG. Coronary findings persisted, although these regressed on check-ups on the 3rd and 6th months, and acetylsalicylic acid treatment was continued.

Conclusion: It is important to raise awareness of KD, as rapid treatment can prevent complications.

Key words: Acetylsalicylic acid, intravenous immunoglobulin, Kawasaki disease

Alındığı tarih: 18.01.2017

Kabul tarihi: 06.03.2017

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Soner Sertan Kara, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Palandöken -25280-Erzurum
e-mail: drsoner@yahoo.com

GİRİŞ

Multisistemik akut febril bir vaskülitik sendrom olan Kawasaki hastalığı (KH), dünya genelinde çocukluk çağında akut romatizmal kalp hastalığı ile birlikte kazanılmış kalp hastalıklarının en sık nedenlerinden biridir. Mukokütanöz lenf nodu sendromu olarak da bilinen hastalık en sık Asya ülkelerinde görülmektedir. Hastalığın sıklığı konusunda ülkemizde veri bulunmamakla birlikte, en sık görülen ülkelerden biri olan Japonya’da yıllık insidans 100000 kişide 264.8’e kadar çıkmaktadır ⁽¹⁾. İlk olarak 1961 yılında Dr. Tomisaku Kawasaki tarafından tanımlanan hastalık için her ne kadar enfeksiyöz nedenler sorumlu tutulsa da etiyojisi net değildir. Çoğunlukla kendi kendini sınırlayabilen hastalığın önemi koroner arterit, koroner arterde anevrizma, stenoz, tromboz, anevrizma ve miyokard enfarktüsü gibi ciddi komplikasyonlara ve ölüme yol açmasıdır ⁽²⁾. İntravenöz immünglobulin (IVIG) verilmediğinde subakut dönemde görülen koroner arter anomalileri %26.8’e kadar çıkmaktadır ⁽³⁾. Ancak erken dönemde, özellikle ilk on gün içinde verilen tedaviyle bu risk azalmaktadır.

Hastalığa özgü tek bir klinik ya da laboratuvar bulgusu olmayıp, tanı ateş, cilt döküntüsü, servikal lenfadenopati, konjunktiva, dudak, oral mukoza ve ekstremiteler bulgularının içinde yer aldığı tanı kriterleri yoluyla konulmaktadır ⁽⁴⁾. KH, juvenil romatoid artrit gibi romatolojik hastalıklar ve kızamık, adenovirüs ve Grup A streptokokal enfeksiyonlar gibi enfeksiyonlarla karışabilmektedir ⁽⁵⁻⁷⁾. Sıklıkla 6 ay - 5 yaş arasında görülse de her yaşta KH görülebilmektedir. Literatürde erişkinlerde bile olgular bildirilmiştir ⁽⁸⁾.

Özellikle koroner arterler tutulduğunda %2’ye varan mortalite oranları bildirilen KH, dünya genelinde edinsel kalp hastalıkları arasında önemli bir yer kazanmıştır ⁽⁹⁾. Bu çalışmada, çocukluk çağında sık görülen ve erken dönemde tedavi verilmediğinde ağır sonuçları olabilen KH tanısı konulmuş ve kliniğimizde izlenmiş çocuk hastaların klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastanemizde Şubat 2015 - Eylül 2016 tarihleri arasında Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde yatırılarak izlenen 12 Kawasaki hastasının kayıtları incelenerek geriye dönük olarak incelendi. Çalışma için lokal Etik Kurul onayı alındı.

Hastalığın tanısı KH için belirlenen tanı kriterlerine göre yapıldı ⁽⁴⁾:

- En az 5 gün süren ateş ve beraberinde aşağıdakilerden en az 4’ünün bulunması,
- Bilateral konjunktival enjeksiyon,
- Polimorfik ekzantem,
- Dudak ve oral kavitede değişiklikler (eritem, dudaklarda çatlama, orofaringeal eritem, çilek dili),
- Periferik ekstremitelerde değişiklikler (el ve ayaklarda eritem ve ödem, daha sonraki dönemde periungal deskuamasyon, Beau çizgileri),
- Servikal lenfadenopati (en az 1,5 cm ve üzerinde çapta),
- Diğer benzer hastalıkların ekartasyonu.

Hastalar bu kriterleri sağlıyorsa, komplet KH; en az 5 gün süren ateşe 4’ten az sayıda kriter eşlik ediyorsa inkomplet KH olarak tanımlandı. Semptomlar başladıktan sonra hastaneye başvuru süresine göre ilk on günde başvuran olgular akut, onuncu günden sonraki başvurular subakut olarak sınıflandırıldı ⁽¹⁰⁾.

Çalışmaya dahil edilen olguların yaşı, cinsiyeti, kronik hastalık varlığı, başvurudaki semptom ve fizik muayene bulguları, semptom süreleri, başvuru tarihleri, laboratuvar bulguları (tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı [ESH], C-reaktif protein [CRP], aspartat aminotransferaz [AST], alanin aminotransferaz [ALT], gama glutamil transferaz [GGT], serum albumin, sodyum ve tam idrar incelemesi), elektrokardiyografi (EKG) ve ekokardiyografi (EKO) bulguları, verilen tedaviler ve klinik seyirleri kaydedildi.

Tüm hastalar için, koroner arter tutulumunu tahmin etmede kullanılan ve 7 kriterden (beyaz küre sayısı >12,000/mm³, trombosit sayısı <350,000/mm³, CRP>3 mg/dL, hematokrit <%35, albümin <3,5 g/dL, yaş<12 ay ve erkek cinsiyet) oluşan skorun 4 ve üzerinde olması durumunda, hastada koroner arter anevrizması gelişme riskinin yüksek olduğu düşünülen Harada skorlaması yapıldı ⁽¹¹⁾.

Tüm hastalara çocuk kardiyoloji uzmanı tarafından tanı anında, tanıdan 2 ve 6 hafta sonra EKO incelemesi yapıldı. İncelemeler, Vivid S6 EKO cihazı (GE Healthcare Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) ile hastanın yaşı ve kilosuna göre 3,5-8 MHz frekans aralığında pediatrik 7S veya 1,5-3,6 MHz frekans aralığında M4S-RS kardiyak sektör prob ile hasta sol lateral dekübitus pozisyonunda yatırılarak yapıldı. Amerikan Ekokardiyografi Derneğinin pediatrik EKO kılavuzuna göre konvansiyonel EKO tetkikini takiben parasternal kısa eksen pozisyonunda sağ ve sol koroner arterler detaylı olarak değerlendirildi⁽¹²⁾. Ekokardiyografide pozitiflik; i) sol ön inen (LAD) veya sağ koroner (RCA) arter Z-skorerinin $\geq 2,5$ olması, ii) anevrizma olması, iii) koroner arter dilatasyonu minimal/yok ise koroner arter Z-skorerinin 2-2.4 arasında olması, perivasküler parlaklık bulunması, sol ventrikül fonksiyonlarında azalma ve perikardiyal efüzyon bulgularından en az 3'ünün bulunması olarak tanımlandı⁽⁴⁾.

Çalışma verilerinin istatistiksel analizi Statistical Package for Social Science (SPSS) 18.0 programı yardımıyla yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri ile incelendikten sonra, normal dağılımı alan değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılmayanlar için ortanca (minimum-maksimum) değerler verildi. Kategorik değişkenler ise “%” olarak belirtildi.

BULGULAR

Yaş ortalaması 4,1 $\pm$ 2,4 yıl olan hastaların yaşları 10 ay ile 8.6 yaş arasında değişmekteydi. Sekiz (%66,6) hasta 5 yaş altındaydı. Hastaların 8'i (%66,6) erkek, 4'ü (%33,3) kızdı. Hiçbir hastada altta yatan kronik bir hastalık yoktu. Hastaların başvurduğu sırada ortalama 8,5 $\pm$ 3,5 gündür semptomları mevcuttu (Tablo 1). On (%83,3) hastaya akut KH, 2 (%16,6) hastaya subakut KH (12 ve 17 gün) tanısı konuldu.

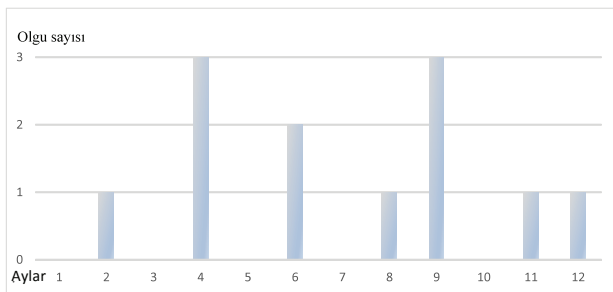
Tablo 1. Kawasaki hastalığı olan çocuk hastaların özellikleri.

Klinik ve demografik özellikler	
Yaş (yıl), ortalama $\pm$ SD	4,1 $\pm$ 2,4
Erkek cinsiyet, n (%)	8 (%66,6)
Semptom süresi (gün), ortalama $\pm$ SD	8,5 $\pm$ 3,5
Ateş dışındaki diğer kriterleri sağlayan hasta sayısı, n (%)	
5 kriteri sağlayan hasta sayısı	8 (%66,6)
4 kriteri sağlayan hasta sayısı	2 (%16,6)
3 kriteri sağlayan hasta sayısı	2 (%16,6)
2 kriteri sağlayan hasta sayısı	0 (%0)
^a Diğer organ/sistem tutulumu, n (%)	4 (%33,3)
Laboratuvar özellikleri	
Beyaz küre sayısı (/uL), ortalama $\pm$ SD	15,622 $\pm$ 7,482
Hemoglobin değeri (g/dL), ortalama $\pm$ SD	11,9 $\pm$ 1,4
Trombosit değeri (/uL), ortalama $\pm$ SD	425,108 $\pm$ 196,880
C-reaktif protein değeri (0-5 mg/dL), ortalama $\pm$ SD	10,1 $\pm$ 6,3
Eritrosit sedimentasyon hızı (0-20 mm/saat), ortalama $\pm$ SD	43 $\pm$ 20,5
Serum Na değeri (136-145 mmol/L), ortalama $\pm$ SD	134,8 $\pm$ 3,2
Serum albumin değeri (3,5-5,0 g/dL), ortalama $\pm$ SD	3,4 $\pm$ 0,3
Serum AST değeri (5-34 U/L), ortanca (min-maks)	34 (21-255)
Serum ALT değeri (0-55 U/L), ortanca (min-maks)	23,5 (9-432)
Serum GGT değeri (12-64 U/L), ortanca (min-maks)	38,0 (12-698)
^b Steril pyüri varlığı, n (%)	3 (%25)
Harada skoru ≥ 4 olması, n (%)	5 (%41,6)
Elektrokardiyografi bulgusu, n (%)	0 (%0)
^c Ekokardiyografi bulgusu, n (%)	4 (%33,3)

SD: standart deviasyon, ^a: 2 hastada safra kesesi hidropsu, 2 hastada ise bacille Calmette-Guerin (BCG) aşı bölgesinde reaksiyon sap-tanmıştır, Na: sodyum, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, GGT: gama glutamil transferaz, ^b: santrifuj edilme-miş örnekte hemositometrede mm³'te ≥ 10 lökosit varlığı, ^c: Ekokardiyografide saptanan bulgular 2 hastada sol koroner arterde dilatasyon ve 2 hastada IVIG tedavisi sonrası gerilemiş olan hafif mitral yetmezlik ve sol ventrikül fonksiyonlarında hafif azalma.

Hastaların başvuru aylarına bakıldığında, olguların en sık üçer olgu ile 4. ve 9. aylarda görüldüğü, 1., 3., 5., 7. ve 10. aylarda ise hiç olgu görülmediği saptandı (Şekil 1).

Tüm hastaların en az 5 günden beri süren ateşi ve dudak ve oral mukoza değişiklikleri mevcuttu (Tablo 2). On birer (%91,7) hastada ise konjunktivit ve polimorfik ekzantem bulunmaktaydı. Hastaların 8'i (%66) ateş dışındaki tanı kriterlerinden 5 kriteri, 2'si (%16,6) 4 kriteri, 2'si (%16,6) 3 kriteri karşılamaktaydı. Bu nedenle 10 (%83,3) hastada komplet KH, 2 (%16,6) hastada inkomplet KH tanısı konuldu. Başvuru anında hastaların tanı kriterleri dışında en sık klinik bulgusu huzursuzluktu (n=7, %58,7). İki (%16,6) hastada safra kesesi hidropsu, 2 (%16,6) hastada ise bacille Calmette-Guerin (BCG) aşı bölgesinde reaktivasyon (endürasyon ve eritem) saptandı.



Şekil 1. Kawasaki tanısı konulan olguların başvuru aylarına göre dağılımı.

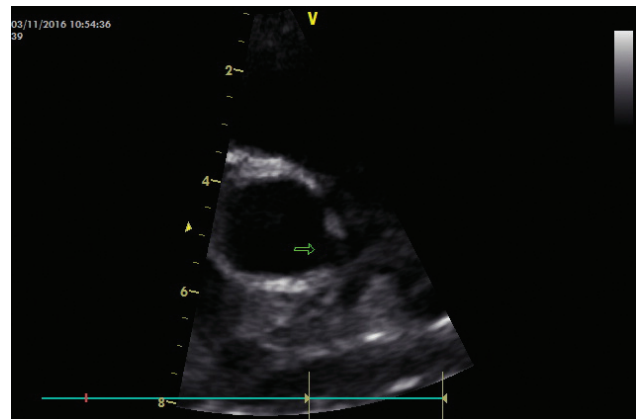
Tablo 2. Kawasaki hastalarının başvuru sırasındaki semptom ve bulguları.

	n (%)
Ateş	12 (100)
Dudak ve oral mukoza değişiklikleri	12 (100)
Konjunktivit	11 (91,7)
Polimorfik ekzantem	11 (91,7)
Periferik ekstremitelerde ödem ve hiperemi	7 (58,3)
Servikal lenfadenopati	4 (33,3)
Huzursuzluk	7 (58,7)
Periferik ekstremitelerde soyulma	3 (25,0)
Anal soyulma	2 (16,7)
İshal	2 (16,7)
Viral ÜSYE bulgusu	2 (16,7)
BCG aşı bölgesinde reaksiyon	2 (16,7)
Safra kesesi hidropsu	2 (16,7)
Artralji	1 (8,3)

ÜSYE: üst solunum yolu enfeksiyonu, BCG: bacille Calmette-Guerin.

Hastaların hiçbirinde artrit, santral sinir sistemi tutulumu (ensefalit, aseptik menenjit, vb.) ve solunum sistemi tutulumu (pulmoner infiltrasyon, solunum sıkıntısı, vb.) gibi hastalığa ait olabilecek diğer komplikasyon ve sistemik bulgular saptanmadı. Çalışmada, beyaz küre sayısı, CRP ve ESH ortalama değerleri normal sınırların üzerinde idi. Altı (%50) hastada hemoglobin değeri 12 g/dL'nin altındaydı. Trombositopenisi olan hasta yokken, 4 (%33,3) hastada trombositoz (>450000/uL) mevcuttu. Ortalama serum sodyum değeri 4 hastada normal sınırlarda iken, 8 (%66,6) hastada hiponatremi gözlemlendi. Ortalama serum albumin değeri normalin hafif altında iken, 3 (%25) hastada hipoalbuminemi görüldü. Karaciğer fonksiyon testleri ortanca değerleri normal sınırlarda iken, 2 (%16,6) hastada AST+ALT+GGT yüksekliği, 1 (%8,3) hastada yalnızca GGT yüksekliği görüldü. Üç (%25) hastada steril piyüri vardı.

Hastaların hiçbirisinde EKG bulgusu yoktu. Dört (%33,3) hastada EKO'da bulgu saptandı. Bu bulgular, 2 hastada sol koroner arterde dilatasyon ve 2 hastada ise IVIG tedavisi sonrası gerilemiş olan hafif mitral yetmezlik ve sol ventrikül fonksiyonlarında hafif azalma idi. Tanı anında sol ana koroner arterde saptanan dilatasyona ait görüntü Şekil 2'de gösterilmiştir. Harada skorlamalarında 4 ve üzeri skoru olan 5 (%41,6) hasta saptandı, bunlardan yalnızca skoru 5 olan 8,5 yaşındaki hastanın EKO'sunda bulgu vardı (sol koroner arter dilatasyonu). Koroner arter dilatasyonu olan hastaların 3. ve 6. aydaki kontrollerinde EKO bulgularında gerileme görülmekle birlikte, dila-



Şekil 2. Parasternal kısa eksen pozisyonunda sol ana koroner arterin dilate (arter çapı 4.5 mm) olduğu görülmüştür.

tasyonun devam ettiği görüldü. Bu hastaların 3 aylık periyodlar halinde takiplerine devam edildi.

Hastaların tümüne tanı anında intravenöz immünglobulin (IVIG) 2 g/kg/doz 12 saatte intravenöz yavaş infüzyonla verildi. İntravenöz immünglobulin tedavisi sonrası 48. saatte hala ateşi devam eden 1 (%8,3) hastaya ikinci kez aynı dozda IVIG tedavisi verildi. İntravenöz immünglobuline bağlı yan etki görülmedi. Hiçbir hastaya IVIG'e ek olarak steroid veya başka bir immünosüpresif ilaç tedavisi verilmedi. Akut KH tanısı olan 9 hastaya asetil salisilat (ASA) 100 mg/kg/gün olarak yüksek dozda başlanırken, subakut KH olan 2 hastaya ASA olarak düşük (anti-agregan) (5 mg/kg/gün) dozda başlandı. Yüksek doz ASA başlanan hastaların tedavileri 14 gün devam edilip, sonrasında 6 hafta süreyle anti-agregan dozda devam edildi. Bir hastada tanı anında transaminaz düzeyleri yüksek olduğu için ASA başlanmayıp IVIG tedavisi sonrası normal düzeyler görüldükten sonra anti-agregan dozda ASA başlandı. Koroner arter bulguları olan iki hastanın ASA tedavileri kesilmeyerek düzenli olarak devam edildi.

TARTIŞMA

Kawasaki hastalığı 1960'larda Dr. Kawasaki tarafından Japon çocuklarda klinik bulguları ile tanımlanmadan önce, patoloğlar tarafından bir otopsi tanısı olarak bilinmekte ve "infantil periarteritis nodoza" olarak tanımlanmaktaydı ⁽¹³⁾. Ülkemizde ise hastalık ilk kez 1976 yılında bildirilmiştir ⁽¹⁴⁾. Hastalığın insidansı 3 ay altında ve 8 yaş üzerinde oldukça düşüktür. Demir ve ark. ⁽¹⁵⁾ 43 günlük bir olguda tipik KH tespit etmiştir. Ancak belirtilen bu yaş gruplarında inkomplet KH daha siktir ⁽⁹⁾. Bu çalışmada, hastaların yaş ortalaması 4.1 yaş olarak bulunurken, en küçük hasta 10 aylıktı ve bu hastada inkomplet KH tanısı kondu. Çalışmada, 8 yaş üzerindeyse bir hasta mevcut olup, bu hastanın tanısı komplet KH idi. Bu çalışmada, hastaların %66,6'sı erkekti. Bu sonuç daha önce ülkemizde yapılan çalışmalarla benzer bulundu ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Başvurudaki semptom sürelerine bakıldığında hastaların ortalamaları 8,5 gündür yakınmaları mevcuttu ve hastaların %83,3'ü akut evrede tanı aldı. Topçu ve ark.'nın ⁽¹⁶⁾ çalışmasında da ortalama semp-

tom süresi benzer bulunmuş, koroner tutulumda ateş süresinin daha uzun olduğu saptansa da tutulum olmayan hastalara göre anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. Kawasaki hastalığı Japonya'da Ocak ayında ve Haziran-Temmuz aylarında mevsimsellik gösterirken, Amerika Birleşik Devletleri'nde kış ve erken ilkbahar aylarında daha sık görülür ⁽¹⁹⁾. Çalışmamızda ise, olgular en sık Nisan ve Eylül aylarında görülse de olgu sayısının az olması ve çalışmanın yapıldığı bölgenin coğrafi konumu nedeniyle bu bulgunun ülke genelini yansıtmadığı düşünülmüştür. Sonuç olarak, ülkemizin değişik bölgelerinden yapılan çalışmalarda da hastalığın sonbahar, kış ve ilkbahar aylarında olmak üzere değişik dağılımları bildirilmiştir ^(16,17,20). Kawasaki hastalığı etiolojisinde pek çok neden suçlanmaktadır. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, Epstein-Barr virüs, parvovirüs B19, adenovirüs ve coronavirüs gibi patojenlerin gösterdiği bölgesel ve mevsimsel değişikliklerin bu dağılımda rolü olduğu düşünülmüştür ⁽²¹⁾.

Günümüzde KH tanısında ve yönetiminde, 2004 yılında güncellenmiş olan Amerikan Kalp Cemiyetinin (AHA) ve 2010'da yayınlanan Japon Dolaşım Sistemi Cemiyeti Çalışma Grubunun rehberleri kullanılmaktadır ^(10,22). Tanı kriterleri içerisinde ateş ana kriterdir. Çalışmada da hastaların tümünde ateş kriteri mevcuttu, en sık eşlik eden kriterin dudak ve oral mukoza değişiklikleri olduğu görüldü. Konjonktivit ve cilt döküntüsü de diğer sık bulguları. Hastalarımızda nonspesifik multipl simetrik eritematöz döküntü saptandı. Ancak KH'de nadiren eritema multiforme görülen olgular da bildirilmiştir ⁽¹⁵⁾. Hastalık tanı kriterleri doğrultusunda hastaların %83,3'ünde komplet KH, %16,6'sında inkomplet KH tanısı konuldu. Makino ve ark.'nın ⁽¹⁾ yaptığı toplum tabanlı epidemiyolojik çalışmada da benzer oranlarda sonuçlar elde edilmiş olup, 26691 hastanın %80,2'sinin komplet, %19,8'inin inkomplet olgular olduğu bildirilmiştir. Çalışmadaki hastaların, tanı kriterleri dışındaki en sık klinik bulgusu huzursuzluktu (n=7, %58,7). Topçu ve ark.'nın ⁽¹⁶⁾ yaptığı çalışmada da hastaların %89'unda bu bulgu saptanmış olup, bu durumun komplet ve inkomplet olgular arasında farklı olmadığı görülmüştür. KH'de klasik bulgular dışında görülen diğer sistemik bulgular da siktir ve tanıda yardımcıdır. Safra

kesesi hidropsu ve BCG aşı bölgesinde reaktivasyonu gösteren endürasyon ve eritem bunlardandır ve çalışmada ikişer hastada bu bulgulara rastlanmıştır⁽¹⁹⁾. Bu çalışmada görülmese de artrit ve aseptik menenjit KH'de beklenen diğer önemli tutulumlardır^(16,17).

Kawasaki hastalığının tipik bir semptom ya da muayene bulgusu olmadığı gibi, tipik bir laboratuvar bulgusu da bulunmamaktadır. Lökositoz (>15000), normokromik normositik anemi, trombositoz (>450000), artmış CRP, ESH, ALT, AST, GGT ve ferritin düzeyleri, hipoalbuminemi (<3 g/dL) ve steril piyüri hastalığın beklenen laboratuvar bulgularıdır⁽¹⁹⁾. Çalışmada, beyaz küre sayısı, CRP ve ESH ortalama değerleri normal sınırların üzerinde saptandı. Ülkemizde Ece ve ark.'nın⁽²³⁾ yaptığı çalışmada da, hastaların %75'ten fazlasında lökositoz, CRP ve ESH yüksekliği saptanmıştır. Bu çalışmada, hastaların %50'sinde anemi ve %33,3'ünde trombositoz varken, Ece ve ark.'nın⁽²³⁾ çalışmasında, daha yüksek oranlar bildirildiği görüldü. KH'da en önemli komplikasyonlardan biri olan koroner arter anevrizma gelişiminde trombositopeni önemli bir risk faktörü olarak bilinmektedir⁽¹⁰⁾. Bu çalışmada, trombositopenisi olan hasta saptanmadı.

Çalışmadaki hastaların %33,3'ünde EKO bulgusuna rastlandı. KH'da tüm sistemler tutulabilmekte, kalbin de en bilinen koroner tutulumu dışında, miyokard, perikard, kalp kapakçıkları gibi diğer kısımları da tutulabilmektedir. Ülkemizde Uysal ve ark.'nın⁽¹⁸⁾ çalışmasında, %36,8 gibi yüksek oranda koroner arter tutulumu bildirilirken, bu çalışmada iki hastada (%16,6) koroner arterde dilatasyon saptandı, iki hastada (%16,6) da reversibl mitral yetmezlik ve sol ventrikül fonksiyonlarında hafif azalma görüldü. Erkek cinsiyet, 1 yaş altında veya büyük yaşta olma, inkomplet KH ve tanı anında trombositoz, yüksek CRP ve düşük albumin düzeyleri kardiyak lezyon gelişimi için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır^(24,25). Hastaneye geç başvuru, ilk IVIG dozuna yanıt-sızlık durumlarında da koroner arter anevrizması riski artmaktadır⁽²⁵⁾. Maric ve ark.'nın⁽²⁶⁾ yaptığı çalışmada, hastalığın ikinci haftasındaki trombositoz da koroner arter lezyonu için risk faktörü iken, aynı çalışmada hastaların %2,7'sinde kalp kapağı yetmez-

liği ve %3,6'sında konjestif kalp yetmezliği bildirilmiştir. Çalışmamızda, 5 (%41,6) hastada Harada skoru pozitif saptanırken, bunlardan yalnızca birinde koroner tutulum vardı. Binnetoğlu ve ark.'nın⁽²⁷⁾ yaptığı çalışmada da, tüm KH hastalarında Harada skoru hesaplamış, pozitiflik %58,3 olarak bildirilmiş, koroner tutulumu olan 3 hastanın yalnızca birinde Harada skoru yüksek bulunmuştur. Bu da diğer bazı skorlamalar gibi Harada skorlamasının da geçerliliğinin sorgulanması gerektiğini düşündürmüştür. Literatürde koroner lezyonu olan Kawasaki hastalarının ortalama 3 yıllık takiplerinde koroner lezyonlarında %80'in üzerinde gerileme olduğu bildirilmektedir⁽¹⁸⁾. Bu çalışmada da, koroner dilatasyonu olan hastaların 3. ve 6. aydaki kontrollerinde dilatasyonda gerileme olduğu ancak tamamen kaybolmadığı görüldü. Son dönemde KH'nin genç erişkinlerde akut miyokard enfarktüsünün önemli nedenlerinden biri olduğu bilinmektedir. Koroner tutulumu olan Kawasaki hastalarının uzun dönemde yaklaşık %5'inde iskemik kalp hastalığı gelişmektedir⁽²⁸⁾. Bu nedenle çalışmadaki bu hastaların yakın takibine devam edildi ve aileler bu doğrultuda bilgilendirildi.

Kawasaki hastalığının akut döneminde yüksek doz ASA'ya ilaveten en temel tedavi IVIG infüzyonudur. Çalışmada tüm hastalara ilk gün IVIG tedavisi başlandı. Hızlı başlanan IVIG tedavisinin koroner arter komplikasyonlarını önlemede oldukça etkin olduğu belirtilmiştir⁽²⁹⁾. Subakut dönemde IVIG tedavisi endike olmamakla birlikte, kesin kontraendike olmadığı ve aileden alınan anamnezler ve semptom süreleri güvenilir olmayabileceği için subakut dönemde başvuran iki hastaya da tek doz IVIG tedavisi verildi. Akut dönemdeki bir (%8,3) hastada ilk doz IVIG'e yanıt alınamadı ve doz yinelemesi yapıldı. Ekici ve ark.'nın⁽³⁰⁾ yaptığı çalışmada, Kawasaki nedeniyle IVIG verilen hastaların %11,6'sında ilk doza yanıt-sızlık bildirilmiştir. Literatürde IVIG öncesi yüksek D-dimer ve GGT düzeylerinin ve IVIG'ten sonra sebat eden D-dimer yüksekliğinin ve yüksek CRP, AST ve ALT düzeyleri, hipoalbuminemi ve hiponatremi bulunmasının IVIG'e yanıt-sızlık için riskli bulunduğu görülmüştür⁽³¹⁾. Bu hastada D-dimer düzeyleri incelenmese de söz edilen diğer riskler saptanmadı. Akut dönemde, AHA rehberi KH için 48-72

saat süreyle ateşsiz olana kadar ya da toplam 14 gün süreyle yüksek doz ASA önermektedir⁽¹⁰⁾. Sonrasında ASA 6-8 hafta süreyle düşük dozda devam edilmekte, koroner tutulum varsa bu süre sınırsız olmaktadır⁽³²⁾. Yakın zamanda koroner komplikasyonları önlemede daha düşük ASA dozlarının ya da diğer non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçların da yararlı olabileceği, hatta akut dönemde hiç aspirin kullanmamanın IVIG'e yanıtı, inflamasyonun yatışmasını ve koroner anevrizma gelişmesini etkilemediği ileri sürülmüştür⁽¹⁹⁾. Ancak bu çalışmada akut KH olan hastalara 100 mg/kg/gün dozunda aspirin başlandı ve koroner arter bulguları olan hastaların ASA tedavileri kesilmeyerek düzenli olarak devam edildi. Başlangıç tedavide IVIG'le beraber steroid verilmesi Japon hastalarda yarar sağladığı gösterilse de ülkemizdeki gibi heterojen popülasyonlarda risk gruplarını belirlemedeki zorluklar nedeniyle bu tedavi hala tartışmalıdır⁽³³⁾. İki doz IVIG'e yanıt vermeyen hastalarda kesin kanıt bulunmamakla birlikte, infliximab, siklosporin ve metotreksat gibi immünsüpresif ilaçlar denenmektedir. Çalışmamızda, hiçbir hastaya ek bir immünosüpresif ilaç tedavisi verilmedi. Kawasaki hastalığının bazı çalışmalarda %4-5 oranlarında, bazen 3-4 kereye varan rekürensleri bildirilmiştir⁽³⁴⁾. Ancak bu çalışmada, olgularda KH rekürensi görülmedi.

Sonuç olarak, çocuklarda nadir görülen ancak yüksek morbidite riski taşıyan KH ülkemizde diğer bölgelerde olduğu gibi Doğu Anadolu bölgesinde de görülmektedir. Önemli bir edinsel kalp hastalığı olması ve hızlı tedavinin komplikasyonları önlemedeki önemi nedeniyle antibiyotik tedavisine yanıtız, uzun süren ateşi, huzursuzluğu, döküntüsü ve diğer tanı kriterlerine sahip olan hastalarda farkındalığın artması, ayırıcı tanının hızla yapıp tanının konulması oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Ae R, Tsuboi S, Aoyama Y, et al. Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011-2012: from the results of the 22nd nationwide survey. *J Epidemiol* 2015;25:239-245. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20140089>
2. Kato H, Sugimura T, Akagi T, Sato N, Hashino K, Maeno Y, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to

- 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation* 1996;94:1379-1385. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.94.6.1379>
3. Teraï M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr* 1997;131:888-893. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(97\)70038-6](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(97)70038-6)
4. Shulman ST. Kawasaki Disease. In Cherry J, Harrison-Demmler GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez P (eds). Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 7th Edition. Philadelphia, PA. Elsevier Saunders; 2014. p. 1064-1085.
5. Barone SR, Pontrelli LR, Krilov LR. The differentiation of classic Kawasaki disease, atypical Kawasaki disease, and acute adenoviral infection: use of clinical features and a rapid direct fluorescent antigen test. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:453-456. <https://doi.org/10.1001/archpedi.154.5.453>
6. Kumar S, Vaidyanathan B, Gayathri S, Rajam L. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis with macrophage activation syndrome misdiagnosed as Kawasaki disease: case report and literature review. *Rheumatol Int* 2013;33:1065-1069. <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1650-8>
7. Burns JC, Mason WH, Glode MP, Shulman ST, Melish ME, Meissner C, et al. Clinical and epidemiologic characteristics of patients referred for evaluation of possible Kawasaki disease. United States Multicenter Kawasaki Disease Study Group. *J Pediatr* 1991;118:680-686. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)80026-5](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)80026-5)
8. Garrido-García LM, López-Amézquita M, Villaverde-Rosas R. Kawasaki disease in a healthcare provider: an adult case in a paediatric resident. *Cardiol Young* 2016;26:976-978. <https://doi.org/10.1017/S1047951115002644>
9. Yeom JS, Woo HO, Park JS, Park ES, Seo JH, Youn HS. Kawasaki disease in infants. *Korean J Pediatr* 2013;56:377-382. <https://doi.org/10.3345/kjp.2013.56.9.377>
10. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2004;110:2747-2771. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000145143.19711.78>
11. Harada K, Yamaguchi H, Kato H. Indication for intravenous gamma globulin treatment for Kawasaki disease. In Takahashi M, Taubert K (eds). Proceedings of the Fourth International Symposium on Kawasaki Disease. Dallas, Texas. American Heart Association; 1993. p.459-462.
12. Lai WW, Geva T, Shirali GS, et al. Guidelines and standards for performance of a pediatric echocardiogram: A report from the task force of the pediatric council of the american society of echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:1413-1430. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2006.09.001>
13. Landing BH, Larson EJ. Are infantile periarteritis nodosa with coronary artery involvement and fatal mucocutaneous lymph node syndrome the same? Comparison of 20 patients from North America with patients from Hawaii and Japan. *Pediatrics* 1977;59:651-662.
14. Özsoylu Ş, Akgün NA. Akut febril mukokütanöz lenf bezi sendromu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1976;19:57-60.

15. Demir AD, Goknar N, Uzuner S, Vehapoglu A, Saritas T, Oktem F. The different cutaneous presentations in three cases of Kawasaki disease as confounding factor of diagnosis. *J Pak Med Assoc* 2016;66:1188-1190.
16. Topçu S, Akgün Doğan Ö, Öz N, Tanır G. Kırk dokuz Kawasaki olgusunun değerlendirilmesi: Bir retrospektif kohort çalışması. *J Pediatr Inf* 2014;8:64-70.
17. Özyürek AR, Ülger Z, Levent E, Gürses D. Kawasaki hastalığı: 11 vakanın değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004;47:167-171.
18. Uysal F, Bostan OM, Celebi S, Uysal B, Hamitoglu S, Cil E. Outcomes of Kawasaki disease: A single-center experience. *Clin Pediatr (Phila)* 2015;54:579-584. <https://doi.org/10.1177/0009922814561594>
19. Sánchez-Manubens J, Bou R, Anton J. Diagnosis and classification of Kawasaki disease. *J Autoimmun* 2014;48-49:113-117. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.010>
20. Kasapoğlu Ö, Beker D, Çalışkan S ve ark. Kawasaki sendromu. *Türk Pediatri Arşivi* 2000;35:160-163.
21. Giray T, Biçer S, Küçük Ö, Çöl D, Yalvaç Z, Gürol Y, Yılmaz G, Saç A, Mogol Y. Four cases with Kawasaki disease and viral infection: aetiology or association. *Infez Med* 2016;24:340-344.
22. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2008)—digest version. *Circ J* 2010;74:1989-2020. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-10-74-0903>
23. Ece A, Güneş A, Tan İ, Uluca Ü, Kelekçi S, Yel S ve ark. Kawasaki hastalığı: 13 vakanın değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi* 2013;40:95-99. <https://doi.org/10.5798/diclemedj.0921.2013.01.0231>
24. Kuwabara M, Yashiro M, Kotani K, Tsuboi S, Ae R, Nakamura Y, et al. Cardiac lesions and initial laboratory data in Kawasaki disease: a nationwide survey in Japan. *J Epidemiol* 2015;25:189-193. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20140128>
25. Yamashita M, Ae R, Yashiro M, Aoyama Y, Sano T, Makino N, et al. Difference in risk factors for subtypes of acute cardiac lesions resulting from Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2016 Nov 23. [Epub ahead of print]
26. Maric LS, Knezovic I, Papic N, Mise B, Roglic S, Markovinovic L, et al. Risk factors for coronary artery abnormalities in children with Kawasaki disease: a 10-year experience. *Rheumatol Int* 2015;35:1053-1058. <https://doi.org/10.1007/s00296-014-3186-9>
27. Binnetoğlu K, Kuşdal Y, Altun G, Babaoğlu K. Kocaeli bölgesinde Kawasaki hastalığı tanısı alan 24 hastanın klinik ve epidemiyolojik özellikleri. *Çocuk Enf Derg* 2010;4:71-75.
28. Ariyoshi M, Shiraishi J, Kimura M, Matsui A, Takeda M, Arihara M, et al. Primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction due to possible sequelae of Kawasaki disease in young adults: a case series. *Heart Vessels* 2011;26:117-124. <https://doi.org/10.1007/s00380-010-0051-y>
29. Chen S, Dong Y, Kiuchi MG, Wang J, Li R, Ling Z, et al. Coronary artery complication in Kawasaki disease and the importance of early intervention. *JAMA Pediatr* 2016;170:1156-1163. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.2055>
30. Ekici F, Kocabaş A, Çetin İ. Is there any difference in clinical features of Turkish children with Kawasaki disease? *Anadolu Kardiyol Derg* 2014;14:646-647. <https://doi.org/10.5152/akd.2014.5629>
31. Patel RM, Shulman ST. Kawasaki disease: a comprehensive review of treatment options. *J Clin Pharm Ther* 2015;40:620-625. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12334>
32. Saguil A, Fargo M, Grogan S. Diagnosis and management of Kawasaki disease. *Am Fam Physician* 2015;91:365-371.
33. Patel RM, Shulman ST. Kawasaki disease: a comprehensive review of treatment options. *J Clin Pharm Ther* 2015;40:620-625. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12334>
34. Kim GB, Park S, Eun LY, Han JW, Lee SY, Yoon KL, et al. Epidemiology and clinical features of Kawasaki disease in South Korea, 2012–2014. *Pediatr Infect Dis J* 2016 Dec 15. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001474>. [Epub ahead of print]

Sıçanlarda intravenöz uygulanan deli bal toksini grayanotoksin-III'ün doza bağımlı kardiyak etkileri

The dose-dependent cardiovascular effects of intravenous grayanotoxin-III in rats

İsmail YILMAZ¹, Ertuğrul KAYA², Kürşat Oğuz YAYKAŞLI³, Yasin TÜRKER⁴

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim Araştırma Hastanesi, Klinik Farmakoloji ve Toksikoloji Birimi, İzmir

²Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Düzce

³Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Düzce

⁴Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Düzce

ÖZ

Amaç: Deli bal zehirlenmelerin büyük bir kısmı ülkemizde görülmektedir. Deli bal içinde bulunan toksinlerin temel kaynağı Rhododendron türü bitkiler olup, bu bitki-lerdeki toksinlerden en fazla grayanotoksin-III bulunur. Deli bal zehirlenmelerinde klinikte bradikardi, atriyoventriküler blok, asistoli, hipotansiyon, salivasyon gibi semptomlar görülür.

Bu çalışmada, sıçanlara farklı dozlarda intravenöz (i.v.) yolla verilen grayanotoksin-III'ün doza bağımlı kardiyovasküler etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmada, 42 Wistar albino sıçan kullanılmış ve hayvanlar Kontrol, Grup 1 (5 µg/kg), Grup 2 (10 µg/kg), Grup 3 (20 µg/kg), Grup 4 (50 µg/kg) ve Grup 5 (100 µg/kg) olmak üzere altı gruba ayrılmıştır. Elektrokardiyogram (EKG), tansiyon arteriyel ve solunum sayısı için bazal değerler elde edildikten sonra i.v. grayanotoksin uygulanmasının ardından 60 dk. boyunca bu parametreler kaydedilmiştir.

Bulgular: 5 µg/kg grayanotoksin-III verilen grupta, tüm zamanlarda anlamlı bir değişimlik olmazken, 10 ve 20 µg/kg toksin verilen gruplarda 2. ve 5. dk.'dan sonra anlamlı biçimde solunum sayıları ve kalp tepe atım sayıları azalmış, arteriyel basınçlarda düşme görülmüştür. Yirmi beşinci dk.'dan sonra ise tüm parametreler bazal değerlere yeniden geri dönmüştür. Elli ve 100 µg/kg grayanotoksin-III verilen gruplarda, 2. dk.'dan itibaren tüm parametrelerde hızla düşme olmuş ve 5-10 dk. içinde sıçanlar ölmüştür.

Sonuç: Sıçanlar için i.v. grayanotoksin-III'ün 50 µg/kg ve üzerindeki yüksek dozlar-
da lethal olabildiği, ölümün kardiyak arrest nedeniyle görüldüğü, 5 µg/kg ve altındaki düşük dozlarda toksik etkilerin görülmediği, i.v. uygulamada toksik etkilerin yaklaşık olarak 25 dk. sürdüğü saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Grayanotoksin-III, deli bal, kardiyovasküler etkiler

ABSTRACT

Objective: The mad honey poisonings are commonly seen in our country. The source of the toxin in mad honey is plants of Rhododendron species. Grayanotoxin-III type toxin is commonly found in these plants. Clinical effects of this toxin are bradycardia, atrioventricular block, asystole, hypotension and symptoms such as salivation. In this study; different doses of grayanotoxin-III were intravenously administered to rats (i.v) and the effect of grayanotoxin on cardiovascular system was evaluated.

Methods: This study was performed on 42 Wistar albino rats and the animals were divided into six groups. Control, Group 1 (5 µg/kg), Group 2 (10 µg/kg), Group 3 (20 µg/kg), Group 4 (50 µg/kg) and Group 5 (100 µg/kg) groups were formed. Baseline values for electrocardiography (ECG), arterial blood pressure and respiratory rate were obtained and recorded for 60 minutes after administration of i.v. grayanotoxin-III.

Results: Group1 (5 µg/kg) was not significantly changed in all time periods. In 10 and 20 µg/kg groups, respiratory rates, peak heart rates decreased significantly and drop in arterial blood pressures was observed after 2nd and 5th minutes. While 25 minutes after administration of i.v. grayanotoxin-III all parameters returned to baseline values again. In 50 and 100 µg/kg grayanotoxin-III groups all parameters fell sharply from 2 minutes on, and rats died within 5-10 minutes.

Conclusion: In conclusion, it was found that the lethal dose of grayanotoxin-III for rats is 50 µg/kg. In addition the death was developed due to cardiac arrest. In case of the lower level of 5 µg/kg grayanotoxin-III, any toxic effect was not seen. The effects of toxin apparently lasted nearly 25 minutes.

Keywords: Grayanotoxin-III, mad honey, cardiovascular effects

Alındığı tarih: 05.06.2017

Kabul tarihi: 07.06.2017

Yazışma adresi: Uzm. Dr. İsmail Yılmaz, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Farmakoloji, Karabağlar, 35170, İzmir
e-mail: dreyilmaz@yahoo.com

GİRİŞ

Deli bal, kendine has kokusu, acımsı-buruk boğaz-da hafif yanma hissi veren tadı, diğer ballardan daha koyu kahverengi-kırmızı rengi ve daha geç şekerlenme özelliği ile ülkemizin belli bölgelerinde sıkça tüketilen doğal bir besindir. Deli bal kaynaklı zehirlenmeler, dünya üzerinde farklı ülkelerden bildirilen az sayıda olgular olsa da, özellikle ülkemizin Karadeniz kıyısındaki yerleşim alanlarında daha sık görülür. Ülkemizde genellikle bazı tıbbi etkileri için self medikasyon amacıyla az miktarlarda tüketilmektedir. Günümüzde turizm ve ticaretteki hızlı gelişime bağlı olarak dünyanın birçok yerinde bu doğal besine dair zehirlenmelere rastlamak olasıdır ⁽¹⁻⁵⁾. Tarihsel anlamda ilk kez MÖ 401'de Atinalı tarihçi ve ordu komutanı Ksenofon, Anabasis isimli yapıtında deli bal zehirlenmesinden söz etmiş olup, söz konusu kaynaklarda zehirlenmenin niteliği hakkında dikkat çekici öykülerle çarpıcı bilgiler verilmiştir. Ksenofon, Perslerle savaşmak üzere Karadeniz sahilinde bulunan 10 bin civarındaki Yunan askerinin kusma, ishal ve bilinç bulanıklığı gibi yakınmalarını not etmiştir. Askerlerin zehirlenerek esir edildiği bu savaş, bize tarihte kullanılan ilk kimyasal silahın deli bal olabileceğini düşündürmektedir ^(4,6-8). Yine 1800'lü yılların başında Barton, yayınlanan bir çalışmada, deli bal sonrası zehirlenen bir hastaya ait zehirlenme bulgularını ilk kez tanımlamıştır ⁽³⁾. Halk arasında, deli bal, tutan bal, kara ağı veya acı bal olarak isimlendirilen bu besin maddesine dair ülkemizde yapılan ilk araştırmalardan Bucak ve ark. ⁽⁹⁾ mikroskopik incelemede balın içerisinde *Rhododendron* polenleri izole etmişlerdir. 1984 ile 1986 yılları arasında deli baldan zehirlenen 16 olgunun incelendiği Biberoğlu ve ark. ⁽¹⁾ yapılan başka bir çalışmada, bu ballarda grayanotoksin belirlenmiştir. Yine ilerleyen yıllarda ülkemizden çok sayıda zehirlenme olgusu bildirilmeye devam edilmişse de ^(2,10,11) deli bal zehirlenmesi nedeniyle başvuruların yayınlanandan çok daha fazla olduğu düşünülmektedir.

Yapılan bazı çalışmalarda, Ericaceae bitki familyasının bazı türlerinden izole edilen asetilandromedol (andromedotoksin), andromedenol ve andromedolun araştırmacılarca deli balda da saptanması

Ericaceae familyası ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Arılar tarafından bu bitkilerden alınan toksinler, detoksifiye edilemediği için doğrudan doğruya bala karışır ve zehirlenmelere yol açar. Bu bitki familyasına ait orman güllerinin bilimsel adı olan *Rhododendron*, gül ağacı anlamına gelmektedir (Yunanca rhodon=gül; dendron=ağaç) ⁽¹²⁾. Dünyada çok sayıda ve farklı türlerde orman gülü bulunmakta iken, ülkemizin kuzey kıyılarındaki ormanlarda özellikle sarı orman gülü (*Rhododendron Luteum*) ve mor çiçekli orman gülü (*R. ponticum*) oldukça yaygındır ^(3,8,13). Bu türlerden izole edilen toksik bileşiklerden olan asetilandromedol, andromedenol ve andromedol sırasıyla, grayanotoksin-I, grayanotoksin-II ve grayanotoksin-III olarak da bilinir ⁽⁹⁾. Toksik diterpenlerin bir grubunu oluşturan grayanotoksinler azot içermeyen polihidroksilesiklik hidrokarbonlardan oluşur ⁽⁵⁾. *Rhododendron*ların nektar, çiçek, polen ve yaprak kısımlarında bulunurlar. Zehirlenme daha çok toksini içeren nektarlardan üretilen ballarla olur. Nektarın içermiş olduğu grayanotoksinin tipi ve miktarı türden türe değişiklik gösterebilir. Günümüzde elliden fazla grayanotoksin tipi tespit edilmiş olup, bunlardan toksik niteliğe sahip olanlar grayanotoxin-I, III ve IV'tür; grayanotoxin-2 daha az toksiktir. Bitkide ve balda bu toksinler içerisinde en fazla bulunanı ise grayanotoksin-III'dür ^(3,4,8,13,14).

Grayanotoksinin hücrede toksik etkileri özellikle voltaj bağımlı Na kanalları üzerinden olur. Eksitabl membranlarda sodyum iyonlarının geçirgenliğini artırır ve kalsiyumun hücre içine girişini kolaylaştırır. Öncelikle toksin voltaj bağımlı kanalların açılma fazında bu kanallara bağlanır. Ardından kanallar modifiye ve inaktivasyonu engellenmiş olur. Son olarak modifiye Na kanallarının aktivasyon potansiyeli, kanalın hiperpolarizasyonuna neden olur. Uyarılabilir hücreler (sinir ve kas) depolarize durumda kalır ^(3,15,16).

Bir çay kaşığı balın bile zehirlenmeye neden olabileceği olgular olmakla birlikte, zehirlenme olgularının çoğunda tüketilen bal miktarı 5-30 g arasında değişmektedir, ancak balı tadan herkeste benzer zehirlenme belirtileri olmayabilir ⁽¹⁷⁾. Zehirlenmenin toksik etkileri nadiren ölümcüldür ve çoğu zaman 24 saati geçmez. Tüketilen bal miktarına bağlı olarak

semptomlar daha da belirginleşebilir ve balın alınmasından sonra ortalama 1,5-3 saat içerisinde başlar ⁽¹⁸⁾. En sık görülen semptom hastaların yaklaşık %90'ından fazlasında görülen belirgin hipotansiyon ve bradikardidir. Bunu terleme, sersemlik ve mental durum değişiklikleri izler. Senkop, diplopi, bulanık görme ve hipersalivasyon diğer görülen semptomlardandır. Deli bal zehirlenmesi sonrasında nonspesifik bradikardi, sinus bradikardisi, nodal ritim, 2. derece AV blok, komplet AV blok ve asistoli gibi çok çeşitli disritmiler görülebilir. Bu zamana kadar görülen yüzün üzerinde olgu incelendiğinde, en sık disritmi %65-70 civarında görülen sinus bradikardisidir. Yine hastaların %25'inde farklı derecelerde kalp blokları (nodal ritim, AV tam blok ve ikinci derece kalp bloğu) görülmüştür ^(2,17,19). Hastalardan yalnızca bir tanesinde asistol rapor edilirken, diğer bir hastada Wolff Parkinson White sendromu bildirilmiş ama bu durumun deli bal zehirlenmesinde kaynaklanıp kaynaklanmadığı tam olarak doğrulanamamıştır ⁽²⁰⁾. Yıldırım ve ark. ⁽²¹⁾ bildirilen bir olguda, deli bal yemesi sonucu oluşan hipotansiyon ve bradikardinin, koroner akımı yavaşlamasına bağlı olarak miyokard enfarktüsü oluşturabildiği iddia edilmiştir. İlginç şekilde, uzun süreli deli bal tüketiminin bilhassa kardiyak belirtilerle kendini gösteren ve kronik deli bal zehirlenmesi olarak adlandırılan bir tabloya neden olabildiği de belirtilmektedir ⁽²²⁾.

Yapılan deneysel çalışmalarda da deli balın bradikardi ve respiratuvar depresyona neden olduğu gösterilmiştir. 1991 yılında Onat ve ark., ⁽¹⁰⁾ sıçanlara intraperitoneal (i.p.) ve intraserebroventriküler deli bal ekstraktı enjekte edildikten sonra kalp hızlarının azaldığını, ayrıca solunumlarının yüzeyelleştiğini belirlemişlerdir. Bradikardik etki bileteral vagotomi sonrası ortadan kalkarken, bu etkinin N. vagus üzerinden periferik yolla oluştuğu belirtilmektedir. Farelerde yapılan başka bir çalışmada, grayanotoksinin indüklediği bradikardi ve respiratuvar depresyonun atropin (nonspesifik antimuskarinik bir ajan) ile düzeldiği görülmektedir. Selektif M2-muskarinik reseptör antagonisti olan AF-DX116 uygulanan farelerde ise bradikardi düzelmiş fakat respiratuvar sistem üzerine bir etki olmayıp, solunum depresyonu düzelmemiştir. Bu durum bize grayanotoksinin kardiotok-

sik etkisinin M2-muskarinik reseptörler üzerinden gerçekleştiğini göstermektedir ^(10,23).

Grayanotoksinler az sayıda deneysel çalışmada hayvanlara oral, i.p. ve intraserebroventriküler gibi farklı yollarla uygulanmıştır. Bu çalışmalarda, antioksidan ve analjezik özellikleri ortaya konmuştur. Yine başka çalışmalarda, oral yolla gavaj şeklinde ya da i.p. olarak verilen grayanotoksin-III, kanda bazı biyokimyasal parametreleri belirgin şekilde artırmış ancak renal fonksiyonlarda bir bozulmaya neden olmamıştır ⁽²³⁻²⁷⁾. Yakın zaman önce Türkmen ve ark. ⁽²⁸⁾ i.p. yolla verilen grayanotoksinin kardiyak etkilerini gözlemlemişlerdir.

Bu çalışmada, sıçanlara farklı dozlarda intravenöz (i.v.) yolla verilen grayanotoksin-III'ün doza bağımlı kardiyovasküler etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Deney Hayvanları ve Laboratuvar

Çalışmada, ağırlıkları 250-300 g arasında değişen 42 erişkin albino Wistar erkek sıçan kullanılmıştır. Çalışma, araştırmanın yapılabilmesi için gerekli etik ve bilimsel standartlara sahip (dış etkenlere karşı yalıtılmış, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık dönemleri otomatik olarak ayarlanan, ısısı $22\pm2^{\circ}\text{C}$ ve bağıl nemi $60\pm5\%$ civarında sabit) Düzce Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinde gerçekleştirilmiştir. Deneysel çalışmalarda National Research Council (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, National Academy Press, Washington, D.C., 1996) tarafından öngörülen etik kurallara uyulmuştur. Tüm çalışmalar süresince uygun olan en az sayıda deney hayvanı kullanılmaya çalışılmıştır. Çalışma için Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Etik Kurul Başkanlığından onay alınmıştır.

Kullanılan İlaçlar ve Kimyasallar

Grayanotoksin-III, Enzo Life Sciences (Farmingdale, NY, USA)'den satın alınmış ve distile suda çözülerek i.v. kullanıma hazır hale getirilmiştir. Toksin solüsyonu uygulamadan hemen önce taze olarak hazırlanmıştır.

Deney Hayvanlarında Yapılan İşlemler

Çalışmada sıçanlar Kontrol, Grup 1 (5 µg/kg), Grup 2 (10 µg/kg), Grup 3 (20 µg/kg), Grup 4 (50 µg/kg) ve Grup 5 (100 µg/kg) olmak üzere toplam altı ayrı gruba ayrılmış ve her grup 7 hayvandan oluşmuştur. Tüm sıçanlara i.p. olarak ketamine (100 mg/kg) anestezisi uygulanmış, elektrokardiyogram (EKG) elektrodları yerleştirilerek EKG kaydı alınmak üzere hazırlanmışlardır. Ardından sol karotis arteri açılan hayvanlara 26 G kanül yerleştirilerek kanül ucundaki kan basıncı probu ile arteriyel tansiyon kaydı alınmaya başlanmıştır. Solunum sayıları kaydedilmiştir. Hayvanlarda EKG, solunum sayısı ve tansiyon arteriyel için bazal değerler elde edildikten sonra, toksin verilen gruplara yukarıda belirtilen dozlarda, vena karotis eksterna içine i.v. yoldan 0,5 ml distile su içinde çözünmüş grayanotoksin-III verilmiştir. Benzer şekilde Kontrol grubuna da aynı volümde serum fizyolojik i.v. olarak verilerek tüm hayvanların arteriyel kan basıncı, kalp tepe atım sayıları ve solunum sayıları 0., 2., 5., 10., 15., 20., 25., 30., 40., 50. ve 60. dk.'larda karşılaştırılmak üzere kaydedilmiştir.

İstatistiksel Analiz

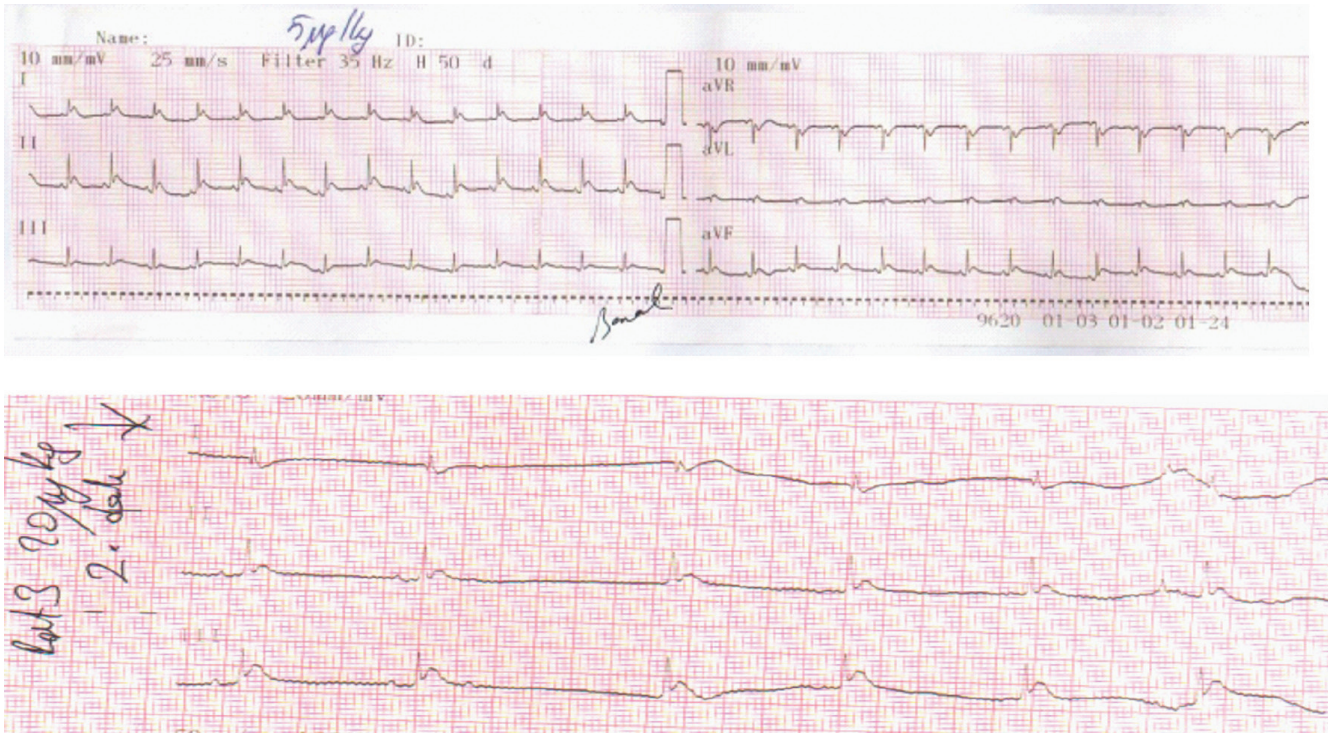
Gruplar arasındaki farklılıkların değerlendirmesinde ki-kare ve Kruskal-Wallis varyans analizi kullanılmış olup, $p < 0,05$ olan veriler anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

EKG sonuçları ve kalp tepe atım sayıları

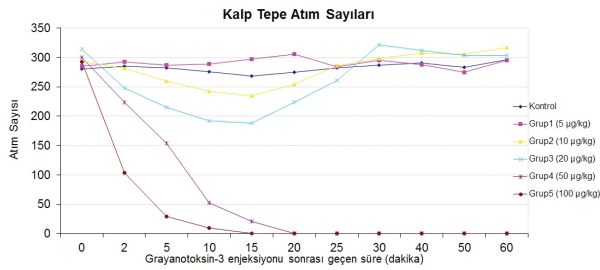
Tüm hayvanlardan bazal değerler elde edildikten sonraki 60 dk. boyunca EKG kayıtları alınmış olup, bazı hayvanlara ait EKG kayıt örnekleri Şekil 1'de gösterilmiştir. Hayvanların EKG kayıtlarında genel olarak sintüs ritmi hakimken, artan dozlarda sintüs bradikardisi görülmektedir. Atriyal ya da ventriküler kaynaklı herhangi bir blok ise gözlenmemiştir.

Kalp tepe atım sayıları karşılaştırıldığında, gruplar arasında bazal değerlerde bir fark yoktu. Yine kontrol grubu ile 5 µg/kg grayanotoksin-III verilen Grup 1 arasında tüm zamanlarda anlamlı fark bir bulunamadı. İkinci ve 5. dk.'da Kontrol grubu ile kıyaslandığında, 10 µg/kg toksin verilen Grup 2 arasında fark görülmezken, Grup 3, Grup 4 ve Grup 5



Şekil 1. Farklı dozlarda i.v. grayanotoksin-III verilen hayvanlara ait EKG kayıtları.

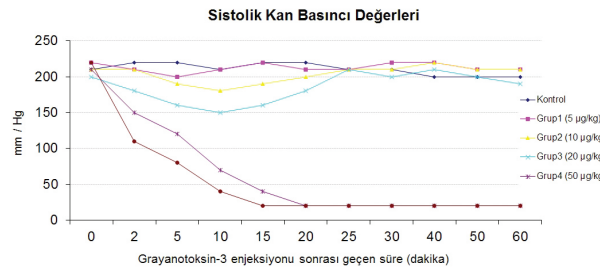
(sırasıyla 20, 50 ve 100 $\mu\text{g/kg}$ toksin) ile Kontrol grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görüldü ($p<0,05$). İlginç bir şekilde 25. ve sonraki dk.'larda Kontrol grubu ile Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 arasında fark görülmedi. Grup 2 ve Grup 3'ün 5., 10., 15. ve 20. dk.'larda kontrol grubu ile aralarında anlamlı fark bulundu ($p<0,01$). Özellikle Grup 4 ve Grup 5'in kalp tepe atımlarının, Kontrole göre bazal değerler dışındaki tüm zamanlarda anlamlı derecede farklı olduğu belirlendi ($p<0,01$). EKG kaydı sırasında alınan, sıçanlara ait 0., 2., 5., 10., 15., 20., 25., 30., 40., 50. ve 60. dk.'lardaki kalp tepe atım sayıları Şekil 2'de grafik olarak verilmiştir.



Şekil 2. Gruplara ait kalp tepe atım sayıları.

Arteriyel kan basıncı

Gruplar arasında bazal değerlerde bir fark yoktu. Yine tüm zamanlarda kontrol grubu ile Grup 1 arasında da anlamlı fark bulunmadı. Kontrol grubu ile Grup 2 karşılaştırıldığında yalnızca 10. dk.'da istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunurken ($p<0,05$), diğer zamanlarda ise fark bulunmadı. Grup 3, kontrol grubu ile kıyaslandığında 5., 10., 15. ve 20. dk.'larda anlamlı bir fark varken ($p<0,05$), diğer zamanlarda fark yoktu. Grup 4 ve Grup 5 kontrol grubu karşılaştırıldığında ise, bazal değer hariç tüm zamanlarda istatistiksel olarak oldukça anlamlı fark vardı ($p<0,01$). Sıçanların 0., 2., 5., 10., 15., 20., 25., 30.,

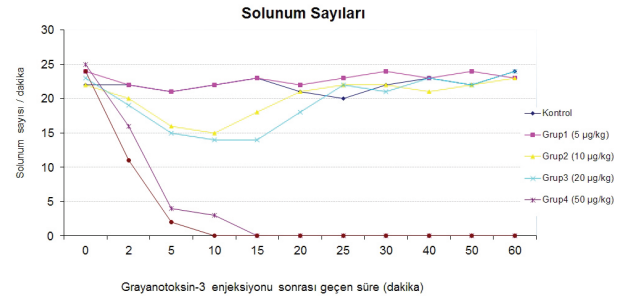


Şekil 3. Gruplara ait sistolik kan basıncı değerleri.

40., 50. ve 60. dk.'lara ait arteriyel kan basıncı değerleri Şekil 3'te grafik olarak verilmiştir.

Solunum sayıları

Tüm gruplar arasında bazal değerlerde bir fark yoktu. Yine tüm zamanlarda kontrol grubu ile Grup 1 arasında da anlamlı fark bulunamadı. Grup 2 ve Grup 3, kontrol grubu ile kıyaslandığında; aralarında 5., 10. ve 15. dk.'larda anlamlı fark varken ($p<0,05$), diğer zaman dilimlerinde ise fark bulunmadı. Grup 4 ve Grup 5, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, her ikisinde de bazal değer dışında tüm zamanlarda oldukça anlamlı bir fark görüldü ($p<0,01$). Sıçanların 0., 2., 5., 10., 15., 20., 25., 30., 40., 50. ve 60. dk.'lara ait dk.'daki solunum sayıları Şekil 4'te grafik olarak verilmiştir.



Şekil 4. Gruplara ait dk.'daki solunum sayıları.

TARTIŞMA

Çalışmada, i.v. 5 $\mu\text{g/kg}$ ve altındaki dozlarda grayanotoksin-III'ün sıçanlarda kardiyak etkilere yol açmadığı, kardiyovasküler değişikliklerin 10 $\mu\text{g/kg}$ dozla başladığı ve özellikle 20 $\mu\text{g/kg}$ dozla bu etkilerin daha da belirginleştiği görülmüştür. Bu durum bize 10-20 $\mu\text{g/kg}$ 'lık dozların sıçanlar için etkili kardiyak toksik dozlar olduğunu göstermiştir. Öte yandan 50 $\mu\text{g/kg}$ ve üzerindeki dozlarda hayvanların 60 dakikalık gözlem süresini tamamlayamadığı, bu dozların sıçanlarda ölümlerin başladığı dozlar olduğu dikkati çekmektedir. Bu veriler ışığında, sıçanlarda grayanotoksin-III'ün minimal etkin dozunun kabaca 5 $\mu\text{g/kg/i.v.}$ ve lethal dozunun ise 50 $\mu\text{g/kg/i.v.}$ civarında olduğunu söylemek yanlış olmaz. Yine bu bulgular çalışmamızda kullanılan doz aralıklarının yeterli ve uygun olduğunu da göstermiştir. Yapılan litera-

tür incelemesinde, grayanotoksin-III'ün sıçanlar için i.v. lethal dozu hakkında sağlıklı ve net bir veri olmadığı görülmüştür. Yalnızca oldukça eski tarihli bir çalışmada grayanotoksin-III için i.p. LD50 değeri 0,908 mg/kg olarak belirtilmektedir ⁽¹⁴⁾.

Deli bal oral olarak alındığında çoğu kez yaklaşık 1,5-3 saat içerisinde emilmekte ve zehirlenme belirtileri vermeye başlamaktadır. Besinlerle birlikte alımı, tüketilen miktar ve bazı farmakokinetik farklılıklar nedeniyle bu süre değişebilir ^(17,18). Az sayıda deneysel çalışmada bal ekstraktı halinde hayvanlara oral, i.p. ve intraserebroventriküler gibi farklı yollarla uygulanmıştır ⁽²³⁻²⁸⁾. Çalışmamızda, deli bal içerisinde en fazla bulunan ve oldukça toksik olduğu bilinen grayanotoksin-III, daha önceki çalışmalardan farklı olarak i.v. yolla verilmiş olup, çalışma sonuçlarımızın absorpsiyon kaynaklı olası değişikliklerden etkilenmesi engellenmeye çalışılmıştır. Aynı zamanda benzer çalışmalara nazaran daha düşük dozda toksin uygulanmıştır. Grayanotoksin-III, i.v. verildiğinden diğer uygulama yollarına göre çok kısa bir süre sonra toksisite belirtileri gözlenmeye başlanmıştır. Bu açıdan bakıldığında i.v. uygulama sonrası bulgularımızın daha sonraki çalışmalar için de yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.

Sıçanlara i.v. grayanotoksin-III uygulanması sonrasında, etkin dozlar olan 10 ve 20 $\mu\text{g/kg}$ 'lık dozlarda etki süresinin en fazla 25 dk. ile sınırlı olduğu görülmektedir. Yaklaşık 120 dk.'lık gözlem sonucu elde edilen bu verilere göre kardiyovasküler kollaps ve ölüm, 50 $\mu\text{g/kg}$ ve üstündeki yüksek dozlardan sonra ilk 10 dk. içinde görülmüştür. Aksine zehirlenme olgularından oluşan bir çalışmada, toksikasyon bulgularının başlaması ve devam etmesi ile tüketilen bal miktarı arasında bir korelasyona rastlanmamıştır ⁽¹⁷⁾. İnsanlarda görülen deli bal zehirlenmesi olgularında ölümün nadir olması ^(29,30) kandaki toksin miktarının ölümcül seviyelere ulaşmadığını, oral tüketilen deli balın içerisindeki toksinlerin gastrointestinal sistemden yavaş emilerek hızlı elimine edildiğini akla getirmektedir. Zehirlenme olgularından elde edilen klinik intoksikasyon verilerine göre insanlarda gastrointestinal sistemden emilen toksin miktarı çoğunlukla minimal etkin doz ile letal doz arasında kalmaktadır. İntoksikasyon bulgularının 4-6 saat sürmesi de ⁽³¹⁻³⁴⁾

emilimin yavaş ve uzun süre devam ettiğini destekler niteliktedir. Bununla birlikte, türler arasında farklılıklar olabileceği ve deli bal içerisinde bulunması olası diğer toksin ve maddelerin de toksisiteye katkı sağlayabileceği unutulmamalıdır ^(35,36). Zehirlenmiş hastalardan alınacak serum örneklerinde grayanotoksin analizlerinin yapılması, zamana göre toksin düzeyi seyirinin ortaya konmasını sağlayabilir ve bu şekilde hastaların tedavisi açısından yararlı bilgilere ulaşılması olası olabilir. Ayrıca deli bal içindeki toksinlerin insanlarda gastrointestinal sistemden yavaş emilmesi bu analizlerle teyid edilerek, emilimin engellenmesine yönelik tedavi seçenekleri kullanılabilir. Böyle bir çalışmanın hastaların tedavisine şüphesiz önemli katkıları olacaktır. Önümüzdeki günlerde bu konuya dair daha ileri çalışmaların planlanması gereklidir.

Grayanotoksin-III sonrası solunum sayılarının gözlemlendiği az sayıda deneysel çalışma bulunmaktadır. Onat ve ark. ^(10,23) bal ekstraktı şeklinde sıçanlara farklı dozlarda i.p. yolla deli bal uygulaması, onların solunum sayılarında doza bağlı azalmaya neden olmuştur. Buna karşın Türkmen ve ark., ⁽²⁸⁾ farklı dozlarda i.p. grayanotoksin-III'ün gruplar arasında solunumsal yönden anlamlı bir değişime neden olmadığını ortaya koymuştur. Klinik verilerde de insanlarda solunuma dair belirgin bir bulgu belirtilmemektedir ⁽³⁷⁻³⁹⁾. Çalışmamızda, özellikle lethal dozlarda (50 $\mu\text{g/kg}$ ve üstü) sıçanlarda hızla solunum arresti gelişmiştir. Ancak ölümün solunum arrestinden mi yoksa kardiyak arrestten mi kaynaklandığı tartışmalıdır. Deney sırasında solunumu duran sıçanlara solunum desteği verilmesine rağmen, ölümün gelişmesi, ölüm nedeninin kardiyak arrest olduğunu düşündürmektedir. Ancak, daha düşük dozlarda (20 $\mu\text{g/kg}$ 'dan az dozlarda) görülen solunum yavaşlamasında uygulanan solunum desteğinin kardiyak toparlanmaya yardımcı olduğu görülmüştür. Buna göre, grayanotoksin-III'e bağlı gelişen ölümün başlıca nedeninin kardiyak arrest olduğu, ancak solunumun bozulmasının da olaya katkı sağladığı anlaşılmaktadır.

Çalışmamızla deneysel olarak i.v. grayanotoksin-III'ün doz bağımlı bir şekilde hipotansiyona neden olduğu ortaya konmuştur. Sonuçlarımız Türkmen ve ark.'nın ⁽²⁸⁾ toksini i.p. yolla verdiği çalışma bulgularıyla da uyumludur. Sonuç olarak, grayanotoksin-III

içeren deli bal zehirlenme olgularından elde edilen klinik bulgular da bu durum gözlenmektedir⁽³¹⁻³⁴⁾. Ancak etkinin doza bağımlı arttığının gösterilmesi bulgularımızı değerli kılmaktadır. Benzer şekilde Onat ve ark.'da^(10,23) deli balı, bal eksrakı olarak i.p. yolla sıçanlara vermiş doza bağlı benzer etkiler gözlemlenmiştir. EKG kayıtlarından elde edilen kalp tep atım sayıları incelendiğinde ise, i.v. grayanotoksin-III'ün toksinin parenteral verildiği benzer çalışmalarla⁽²⁸⁾ uyumlu şekilde doza bağlı bradikardi yaptığı görülmektedir. Bradikardinin kendisi klinik olarak hipotansiyona neden olabildiğinden çalışmamızdaki hipotansiyonun kaynağının yalnızca bradikardi mi olduğu, yoksa hipotansif etkide başka faktörlerin de (örneğin, muskarinik etki) katkı sağlayıp sağlamadığı konusu ayrı bir araştırma konusu gibi görünmektedir. Grayanotoksin-III'le yapılacak izole organ banyosu çalışmaları ile damarlardaki in vitro etkileri incelense bu konuda daha sağlıklı bilgiler elde edilebilir. Deli bal zehirlenmelerinde bradikardi tedavisi sonrası hipotansiyonun düzelmesi fakat tam olarak normotansiyon sağlanamaması hipotansiyonun asıl sorununun kardiyak kökenli olduğu ancak başka faktörlerin de hipotansiyon gelişimine katkı sağladığını düşündürmektedir.

Grayanotoksin-III, düşük dozda (5 µg/kg) kalp atım sayısında değişikliğe neden olmazken doza bağımlı bir etkiyle yüksek dozlarda (50 µg/kg ve üzeri) yaklaşık 10 dk. içinde kardiyak arreste neden olmuştur. On ve 20 µg/kg dozlarda ise yine doz bağımlı bradikardik etki gözlenmiştir. Benzer şekilde Onat ve ark.'nın^(10,23) deneysel çalışmasında da, i.p. deli bal ile benzer etkiler görülmüştür. İlginç olarak, Yılmaz ve ark.⁽¹⁷⁾ deli bal zehirlenmesi ile hastaneye başvuran 66 hastadan oluşan klinik çalışmalarında, tüketilen bal miktarıyla kalp hızı arasında bir ilişki bulunmadığını belirtmektedir. Bu ilişkinin görülmesinde yukarıda değindiğimiz oral biyoyararlanım farklılıklarının etkisi olabilir. Çalışmamızda, sıçanlarda kalp hızında doza bağlı belirgin farklılıklar görülmüştür. Ayrıca klinik gözlemlerden farklı şekilde tüm doz aralıklarında atriyoventriküler blok etkisinin olmadığı, bunun yerine yüksek dozlarda kardiyak arreste, düşük dozlarda ise sinüzal bradikardiye neden olduğu, kalp iletim hızını yavaşlatmadığı

bulunmuştur.

Sonuç olarak, grayanotoksin-III'ün sıçanlarda i.v. uygulanması sonucu 5 µg/kg dozunda güvenli olduğu ve herhangi bir kardiyovasküler etkisinin olmadığı, 10 ve 20 µg/kg dozlarda doza bağlı olarak bradikardi, hipotansiyon ve solunum yavaşlamasına neden olduğu; 50 µg/kg ve 100 µg/kg dozlarında ise kardiyak arrest sonucu ölüme yol açtığı ortaya konmuş olup, ilk kez deneysel bir çalışmayla doza bağlı kardiyovasküler etkileri gösterilmiştir. Sıçanlarda i.v. yoldan yaklaşık minimum etkin doz 10 µg/kg ve lethal doz 50 µg/kg civarında gözlemlenmiştir, ancak bunun daha net şekilde ortaya konması için yeni ve daha kapsamlı çalışmalar gerekmektedir.

Bu çalışma Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu (DÜBAP) tarafından desteklenmiştir (2011.04.03.080).

KAYNAKLAR

1. Biberoğlu S, Biberoğlu K, Komşuoğlu B. Mad honey. *JAMA* 1988;259(13):1943.
2. Yavuz H, Ozel A, Akkus I, Erkul I. Honey poisoning in Turkey. *Lancet* 1991;337(8744):789-90.
3. Gunduz A, Turedi S, Russell RM, Ayaz FA. Clinical review of grayanotoxin/mad honey poisoning past and present. *Clinical Toxicology* 2008;46:437-42. <https://doi.org/10.1080/15563650701666306>.
4. Gündüz A, Tatlı Ö, Turedi S. Geçmişten Günümüze Deli Bal Zehirlenmesi. *Türkiye Acil Tıp Dergisi* 2008;8(1):46-9.
5. Palmer ME, Betz JM. Plants; grayanotoxin, Chapter 118. In Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE (eds). *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 9th ed. New York, The McGraw-Hill Companies; 2011. p.1553.
6. Pamir F. Klinik Toksikoloji, Ankara Yarı Açık Cezaevi Matbaası, Ankara, 1969. p.457-458.
7. Başgül A. Deli Bal Zehirlenmesi. *Yoğun Bakım Dergisi* 2003;3(1):33-6.
8. Gunduz A, Bostan H, Turedi S, Nuhoglu I, Patan T. Wild flowers and mad honey. *Wilderness Environ Med* 2007;18:69-71.
9. Karakaya AE. Zehirli Barın Grayanotoksin içeriği ve Rhododendron Türleri ile ilişkisinin Araştırılması. *Ankara Ecz Fak Mec* 1977;7:111-5.
10. Onat FY, Yegen BC, Lawrence R, Oktay A, Oktay S. Mad honey poisoning in man and rat. *Rev Environ Health* 1991;9(1):3-9.
11. Sütülpınar N, Mat A. Poisoning by toxic honey in Turkey. *Arch Toxicol* 1993;67:148-50.
12. Anşın R, Terzioğlu S. Mor Çiçekli Orman Gülünün Yeni Bir Varyetesi. *Turkish Journal of Agriculture and Forestry* 1994;18:137-40.
13. Gündüz A, Turedi S, Ayaz FA. Deli Balın İçindeki Zehir:

- Grayanotoxin. *Eurasian J Emerg Med* 2011;95-6. <https://doi.org/10.5152/jaem.2011.018>
14. Scott PM, Coldwell BB, Wiberg GS. Grayanotoxins: occurrence and analysis in honey and a comparison of toxicities in mice. *Fd Cosmet Toxicol* 1971;9:179-84.
 15. Yuki T, Yamaoka K, Yakehiro M, Seyama I. State-dependent action of grayanotoxin I on Na⁺ channels in frog ventricular myocytes. *J Physiol* 2001; 777-90.
 16. Maejima H, Kinoshita E, Seyama I, Yamaoka K. Distinct sites regulating grayanotoxin binding and unbinding to D4S6 of Na(v)1.4 sodium channel as revealed by improved estimation of toxin sensitivity. *J Biol Chem* 2003;278:9464-71. <https://doi.org/10.1074/jbc.M212133200>
 17. Yilmaz O, Eser M, Sahiner A, Altintop L, Yesildag O. Hypotension, bradycardia and syncope caused by honey poisoning. *Resuscitation* 2006;68(3):405-8. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2005.07.014>
 18. Viccellio P. Systemic poisonous plant intoxication. Handbook of Medical Toxicology, Washington: Library of Congress Cataloging, 1993. p.718.
 19. Ergun K, Tufekcioglu O, Aras D, Korkmaz S, Pehlivan S. A rare cause of atrioventricular block: mad honey intoxication. *Int J Cardiol* 2005;99:347-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2003.11.041>
 20. Cakar MA, Can Y, Vatan MB, Demirtas S, Gunduz H, Akdemir R. Atrial fibrillation induced by mad honey intoxication in a patient with Wolf-Parkinson-White syndrome. *Clin Toxicol (Phila)* 2011;49(5):438-9. <https://doi.org/10.3109/15563650.2011.586351>
 21. Yildirim N, Aydin M, Cam F, Celik O. Clinical presentation of non-ST- segment elevation myocardial infarction in the course of intoxication with mad honey. *Am J Emerg Med* 2008;26:108. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2007.01.003>
 22. Aliyev F, Türkoglu C, Celiker C, Firatli I, Alici G, Uzunhasan I. Chronic mad honey intoxication syndrome: a new form of an old disease? *Europace* 2009;11(7):954-6. <https://doi.org/10.1093/europace/eup126>
 23. Onat F, Yegen BC, Lawrence R, Oktay A, Oktay S. Site of action of grayanotoxins in mad honey in rats. *J Appl Toxicol* 1991;11(3):199-201.
 24. Sibel S, Enis YM, Hüseyin S, Timucin AA, Duran O. Analysis of grayanotoxin in Rhododendron honey and effect on antioxidant parameters in rats. *J Ethnopharmacol* 2014;156:155-61. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.08.027>
 25. Gunduz A, Eraydin I, Turkmen S, Kalkan OF, Turedi S, Eryigit U et al. Analgesic effects of mad honey (grayanotoxin) in mice models of acute pain and painful diabetic neuropathy. *Hum Exp Toxicol* 2014;33(2):130-5. <https://doi.org/10.1177/0960327113482693>
 26. Sahin H, Yildiz O, Kolayli S. Effects of Mad Honey on Some Biochemical Parameters in Rats. *J Evid Based Complementary Altern Med* 2016;21(4):255-9. <https://doi.org/10.1177/2156587215596430>
 27. Silici S, Doğan Z, Sahin H, Atayoğlu T, Yakan B. Acute effects of grayanotoxin in rhododendron honey on kidney functions in rats. *Environ Sci Pollut Res Int* 2016;23(4):3300-9. <https://doi.org/10.1007/s11356-015-5534-z>
 28. Türkmen S, Karagöz Ü, Gündüz A, Turedi S, Akça M, Yıldırım M. The dose-dependent effect of grayanotoxin on the cardiovascular system. *Turk J Med Sci* 2013;43:700-5. <https://doi.org/10.3906/sag-1209-11>
 29. Demir H, Denizbasi A, Onur O. Mad honey intoxication: a case series of 21 patients. *ISRN Toxicol* 2011;2011:526426. <http://dx.doi.org/10.5402/2011/526426>
 30. Jansen SA, Kleerekoper I, Hofman ZL, Kappen IF, StaryWeinzinger A, van der Heyden MA. Grayanotoxin poisoning: 'mad honey disease' and beyond. *Cardiovasc Toxicol* 2012;12(3):208-15. <https://doi.org/10.1007/s12012-012-9162-2>
 31. Eroğlu SE, Urgan O, Onur OE, Denizbaşı A, Akoğlu H. Grayanotoxin (mad honey) - ongoing consumption after poisoning. *Balkan Med J* 2013;30(3):293-5. <https://doi.org/10.5152/balkanmedj.2013.8100>
 32. Uzun H, Narci H, Tayfur I, Karabulut KU, Karcioglu O. Mad honey intoxication: what is wrong with the blood glucose? a study on 46 patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17(20):2728-31.
 33. Yaylaci S, Kocayigit I, Aydin E, Osken A, Genc AB, Cakar MA et al. Clinical and laboratory findings in mad honey poisoning: a single center experience. *Niger J Clin Pract* 2014;17(5):589-93. <https://doi.org/10.4103/1119-3077.141424>
 34. Erenler AK. Cardiac Effects of Mad Honey Poisoning and Its Management in Emergency Department: A Review from Turkey. *Cardiovasc Toxicol* 2015;16(1):1-4. <https://doi.org/10.1007/s12012-015-9310-6>
 35. Zhang HP, Wang HB, Wang LQ, Bao GH, Qin GW. A new 1,5-seco grayanotoxin from Rhododendron decorum. *J Asian Nat Prod Res* 2005;7(1):87-90. <https://doi.org/10.1080/10286020310001609001>
 36. Islam MN, Khalil MI, Islam MA, Gan SH. Toxic compounds in honey. *J Appl Toxicol* 2014;34(7):733-42. <https://doi.org/10.1002/jat.2952>
 37. Chen SP, Lam YH, Ng VC, Lau FL, Sze YC, Chan WT et al. Mad honey poisoning mimicking acute myocardial infarction. *Hong Kong Med J* 2013;19(4):354-6. <https://doi.org/10.12809/hkmj133936>
 38. Engel P, Blank R, Nalenz C. Turkish patient with syncope and accompanying vegetative symptoms with bradycardia after eating pontin honey. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2014;109(6):437-9. <https://doi.org/10.1007/s00063-014-0396-6>
 39. Sohn CH, Seo DW, Ryoo SM, Lee JH, Kim WY, Lim KS et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with grayanotoxin poisoning after the ingestion of mad honey from Nepal. *Intern Emerg Med* 2014;9(2):207-11. <https://doi.org/10.1007/s11739-013-0998-7>

Yumurta alerjisi olan olgularda kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşılama öncesi aşı ile deri prick testi gerekli mi? Aşı güvenle yapılabilir mi?

Measles-rubella-mumps vaccination in cases with egg allergy: Is skin prick test necessary? Can vaccination be done safely?

Semiha BAHCECİ¹, Hikmet Tekin NACAROĞLU², Hatice Feray ARI¹, Sait KARAMAN¹, Canan Şule KARKINER¹, Esra Toprak KANIK¹, Demet CAN¹

¹Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Kliniği, İzmir
²Medipol Üniversitesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Kliniği, İstanbul

ÖZ

Amaç: İçerisinde yumurta proteini bulunan kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısının (KKK) yumurta alerjisi olan hastalarda doğrudan uygulanması önerilmesine karşın literatürde aşı uygulaması sırasında anafilaksi gözlenen olguların bulunması nedeniyle bu konu hem hekim hem de ailelerde sıkıntılara neden olmaktadır. Bu çalışmada, kliniğimizde yumurta alerjisi nedeniyle izlenen, KKK aşı uygulanmış hastalarda aşı sonrası reaksiyon sıklığının ve aşı uygulaması öncesi aşı ile deri prick test uygulamasının gerekliliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Retrospektif kesitsel çalışmamızda Eylül 2013-Mayıs 2015 tarihleri arasında yumurta alerjisi tanısı ile izlenip, KKK aşısı uygulanmış olan 82 hasta değerlendirildi.

Bulgular: Tanı anında yaş ortalaması 8,34±7,1ay olan 82 hastanın %37,8'i (n=31) kız idi. Tanısal dağılımına göre hastalar değerlendirildiğinde, %68,3'ü (n=56) atopik dermatit, %8,5'i (n=7) ürtiker/anjioödem, %18,3'ü (n=15) reaktif havayolu hastalığı, %4,9'u (n=4) anafilaksi olarak değerlendirilmişti. KKK aşı uygulaması öncesi %21'ine (n=17) aşı ile deri prick test uygulanmıştı. Anafilaksi tanısı ile izlenen 2 olgu dışında aşı tam doz yapılmış olup, olguların hiçbirinde KKK aşısı uygulaması sonrasında reaksiyon gözlenmemişti.

Sonuç: Yumurta alerjili hastalarda KKK aşısı sonrası herhangi bir reaksiyon gözlenmemiştir. Bu hastalarda diğer sağlıklı çocuklardan farklı reaksiyonlar gözlemediğimiz için KKK aşısının diğer aşılardan yapıldığı merkezlerde, aşı ile teste ve bölünmüş dozlara gerek kalmadan uygulanmasında sakınca olmadığını düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Deri prick test, kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısı, yumurta alerjisi

ABSTRACT

Objective: Measles-mumps-rubella vaccine which contains egg protein is considered as a potential allergen in children with egg allergy and although administration of the vaccine without any evaluation in egg allergic patients is suggested, due to the presence of reported cases of anaphylaxis during vaccination in the literature this issue causes distress to both families and doctors. In this study the frequency of reactions observed after MMR vaccination and the necessity of skin prick test in the patients followed up with egg allergy in our clinic were evaluated.

Methods: In our study, 82 patients followed up with the diagnosis of egg allergy diagnosis and administered MMR vaccine between September 2013 and May 2015 were included in retrospective cross-sectional study.

Results: The average age was 8.34±7.1 months, and 37.8% (n=31) of the cases were female. According to their diagnostic distribution, the patients had atopic dermatitis (n=56; 68.3%) had, urticaria/angioedema (n=7; 8.5%), reactive airway disease (n=15; 18.3%), and anaphylaxis (n=9; 4.9%). Skin prick test was administered to 17 (21%) patients before MMR vaccination. A whole dose of vaccine was administered to all cases except in two cases with the diagnosis of anaphylaxis. There was no reaction observed after MMR vaccination in any of the cases.

Conclusion: Any reaction was not observed in any of egg allergy cases after MMR vaccination. Since we didn't observe any reaction in these patients different from that seen in other healthy children, we think that there is no contraindication for administering MMR vaccines at the centers in which the other vaccines were done, without any need to administer MMR vaccine with prick test or in divided doses.

Keywords: Egg allergy, measles-rubella-mumps vaccine, skin prick test

Alındığı tarih: 26.04.2017

Kabul tarihi: 05.06.2017

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Semiha Bahceci, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları Kliniği, İzmir
e-mail: semihabahceci@hotmail.com

GİRİŞ

Besin alerjileri bebeklik çağında sık görülmektedir. Pek çok ülkede çocukların %3-6'sını etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur ⁽¹⁾. En sık görülen besin alerjileri süt, yumurta, buğday, fıstık, fındık, balık ve diğer deniz ürünleridir ⁽²⁾. Yumurta alerjisi ise süt alerjilerinden sonra 2. sıklıkla görülmektedir ve prevalansı %0,5-2,5 arasındadır ⁽³⁾. Yumurta alerjili olgularda genellikle deri bulguları görülmekle birlikte, olgular gastrointestinal sistem ve solunum semptomları ile başvurabilmektedirler. Bu reaksiyonlar IgE aracılı olabileceği gibi non IgE aracılı ya da miks tip olabilmektedir.

Yumurta embriyosu kullanılarak üretilen aşı preparatları (kızamık-kızamıkçık-kabakulak, influenza ve sarı humma) yumurta proteini içerebilmektedirler. Kızamık aşısı da eser miktarda yumurta proteini içermektedir (0,5 ml aşıda 0,5-1 nanogram) ^(4,5). Yapılan pek çok çalışmada, aşıya bağlı yan etkinin daha çok aşı içinde bulunan jelatin ve neomisinden kaynaklanabileceği bildirilmiştir ⁽⁵⁻⁷⁾.

Son yıllarda coğrafyamızda yaşanan göçler nedeni ile kızamık olguları yine görülmeye başladığından ulusal aşılama programındaki 1 yaş KKK aşısına ek olarak 9. ayda ek kızamık aşısı uygulanmaya başlanmıştır. Yumurta alerjisi olan infantlarda ülkemizde hekimler aşırı uygulama konusunda isteksiz kalmakta bu hastalar sıklıkla bir alerji merkezine yönlendirilmektedir.

Bu çalışmada, kliniğimizde yumurta alerjisi nedeniyle izlenen, KKK aşısı uygulanmış hastalarda aşı sonrası reaksiyon sıklığının ve aşı uygulaması öncesi aşı ile deri prick testi uygulamasının gerekip gerekmediğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Eylül 2013-Mayıs 2015 tarihleri arasında yumurta alerjisi tanısı ile izlenen ve KKK aşısı kliniğimizde uygulanan 82 hasta değerlendirildi. Hastaların demografik verileri tanı anındaki yakınmaları, spesifik IgE ve deri prick testi sonuçları, aşı uygulama metodu, reaksiyon gelişip gelişmediği, gözlenen reaksiyonların ne olduğu retrospektif olarak değeri-

lendirildi. Kliniğimizin rutin uygulama yöntemi klinik bulguları şiddetli olan (anafilaksi, orta-ağır atopik dermatit, anjiödem, sık ve persistan solunum yolu semptomları olan olgulara) hastalara öncesinde aşı ile deri prick test yapılarak sonrasında KKK aşısı yapılması şeklinde olup, hastalar klinikte aşı sonrası doktor gözetiminde bir saat takip edilmektedir. Bu sırada aileler olası reaksiyonlar açısından bilgilendirilerek oluşan reaksiyon varsa uygun şekilde tedavi edilmektedir.

BULGULAR

Çalışmaya 82 hasta alınmış olup, olguların cinsiyet dağılımı, %37,8'i (n=31) kız, %62,2'si (n=51) erkek, tanı yaşı ortalaması 8,34±7,1 (1-48) ay idi. Hastaların %68,3'ü (n=56) atopik dermatit, %8,5'i (n=7) ürtiker/anjiödem, %18,3'ü (n=15) reaktif havayolu hastalığı, %4,9'u (n=4) anafilaksi tanılarıyla izlenmekte idi. Olguların %43,9'unda başta süt

Tablo 1. Hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri.

	Genel n=82
Tanı yaşı (ay)	8,34±7,1
(ortanca, IQR, min-max)	(6, 6, 1-48)
İzlem süresi (ay)	11,1±4,07
(ortanca, IQR, min-max)	(11, 8, 4-18)
Cinsiyet Kız	31 (%37,8)
Erkek	51 (%62,2)
Diğer gıda alerjisi varlığı	36 (%43,9)
Eşlik eden inek sütü alerjisi varlığı	30 (%36,6)
Tanı dağılımı RHYH	15 (%18,3)
Atopik dermatit	56 (%68,3)
Ürtiker/Anjiödem	7 (%8,5)
Anafilaksi	4 (%4,9)
Deri testi/ y.beyazı (mm)	5,5±4,4
(ortanca, IQR, min-max)	(6, 9, 0-19)
Deri testi/ y.sarı (mm)	2,7±2,6
(ortanca, IQR, min-max)	(3, 5, 0-5)
Yumurta beyazı SpIgE (kU/l)	7,5±1,3
(ortanca, IQR, min-max)	(3, 8,25, 0,1-100)
Yumurta sarısı SpIgE (kU/l)	3,1±3,8
(ortanca, IQR, min-max)	(1,2, 6,21, 0,27-9,91)
Aşı ile reaksiyon varlığı	0
KKK aşısı ile DPT Yapılmamış	65 (%79)
Negatif	17 (%21)
Aşı Uygulaması Tam doz	80 (%97,5)
Bölünmüş doz	2 (%2,5)

RHYH: reaktif havayolu hastalığı, DPT: deri prick test, SpIgE: spesifik IgE

Tablo 2. Anafilaksi ile başvuran ve KKK aşısı ile yapılan deri prick testinde duyarlılık saptanan olguların klinik özellikleri.

Olgu	Cins	Tamı yaşı (ay)	Tamı	Diğer alerji varlığı	Y. akı SpIgE düzeyi	Deri testi y. akı	Deri testi y. sarısı	Aşı ile DPT	KKK uygulaması	Reaksiyon varlığı
Y.M.A	E	9	Anafilaksi	Yok	16,3 ku/l	5 mm	Negatif	Negatif	Bölünmüş doz	Yok
N.Y	K	7,5	Anafilaksi	İnek sütü	0,1	Negatif	5mm	Yok	Tek doz	Yok
M.E.Ş	E	7	Anafilaksi	Yok	4,8 ku/l	5 mm	3mm	Negatif	Bölünmüş doz	Yok
A.Y	K	6	Anafilaksi	Yok	7,59 ku/l	3 mm	3mm	Yok	Tek doz	Yok

DPT: Deri prick test, SpIgE: spesifik IgE

olmak üzere yumurtaya ek gıda alerjisi saptanmıştı. Klinik bulguları şiddetli olan (anafilaksi, orta-ağır atopik dermatit, anjioödem, sık ve persistan solunum yolu semptomları olan olgular) 17 olguya KKK aşısı uygulaması öncesi aşı ile deri prick test uygulanmıştı (Tablo 1). Anafilaksi ile başvuran olgulardan yumurta akı için deri testi çapı daha büyük olan 2 olguya aşı ile prick test sonrası aşı bölünmüş dozlarda, diğer 2 olguya ise tek doz olarak uygulanmıştı (Tablo 2). Olguların tamamında KKK aşısı uygulaması sonrasında herhangi bir reaksiyon gözlenmemişti.

TARTIŞMA

Yumurta alerjisi olan çocuklara KKK aşısı uygulamasının güvenli olduğuna dair pek çok yayın bulunmaktadır ^(5,7,8). Ülkemizde ulusal aşı programımızda yer alan KKK aşısının yumurta alerjili çocuklara uygulanması ile ilgili birinci basamaktaki hekimler genellikle çekince yaşamaktadırlar.

KKK aşısı ile komplikasyon sıklığı milyon dozda 0,4-14,4 hastada bildirilmekte olup, bu komplikasyonlar aşının içerisinde bulunan jelatin, neomisin gibi yumurta dışı komponentler ile ilişkilendirilmiştir ^(9,10). KKK aşısı uygulaması öncesi aşı ile deri prick test uygulaması tartışmalıdır. Baxter ve ark. ⁽¹¹⁾ 200 yumurta alerjili olguya aşı ile deri prick test uygulamış, 5 olguda prick testi pozitif saptamışlardır. Prick testi pozitif olan 5 olguya aşı ile intradermal test uyguladıklarında 4 olguda intradermal testi negatif saptayarak aşırı komplikasyonsuz uygulamışlardır. İntradermal test pozitifliği olan atopik dermatitli bir hastada test sonrası anafilaksi geliştiği için aşı öncesi test yapılması gerektiğini savunmuşlardır. Ancak olgunun aşının yumurta komponentine mi yoksa diğer komponentlere mi alerjik olduğu belirleneme-

miştir. Khakoo ve ark. ⁽¹²⁾ deri prick testinin alerjik reaksiyonu öngörmeyeceğini, öyküsünde yumurta ile ciddi semptomları olan olguların uygun önlemler alınarak, hastane pediatri departmanlarında uygulanabileceğini bildirmişlerdir. Aşı ile ilişkili alerjik reaksiyonlar üzerine Uluslararası Uzlaşma Raporu'nda yumurta alerjili olgularda KKK aşısının güvenli olduğu bildirilmektedir ⁽⁵⁾. Ancak önceki aşı sonrası ani reaksiyon gelişen yada aşının içerisinde bulunan jelatin, neomisin gibi diğer komponentlerle alerjik reaksiyon öyküsü olan olgulara deri prick test yapılması önerilmektedir. Görülen reaksiyonun genellikle jelatin komponentine bağlı olduğunu, KKK aşısı yapılacak olguların bu nedenle yumurta alerjisi açısından araştırılmasının da gerekli olmadığını bildirmektedirler ⁽⁵⁾. Aickin ve ark. ⁽¹³⁾ 410 olgunun beşinde deri prick test pozitifliği bulmuş olmalarına rağmen, aşırıyı uyguladıklarında reaksiyon gözlememişlerdir, reaksiyon gördükleri 4 hastada (kusma, ürtiker, kısa süreli wheezing gibi) ise deri prick testinin negatif olduğunu bildirmişlerdir. Biz de KKK aşısı ile deri prick testi uyguladığımız olguların hiçbirinde aşı ile deri prick testi pozitifliği saptamadık. Aşı ile deri prick test uygulanan olgular ve uygulanmayan olgularda aşı uygulaması sonrası herhangi bir reaksiyon gözlemedik.

Yavuz ve ark. ⁽¹⁴⁾ süt ve yumurta alerjili üç olguda KKK aşılması sonrasında anafilaksi bildirmişlerdir. Bu olguların bakılan jelatin spesifik IgE'leri negatif olmasına rağmen, aşının diğer komponentleri için değerlendirilmemiştir.

Çalışmalarda, KKK aşısı ile anafilaksi alerjik hastalığı olan olgularla olamayan olgular arasında benzer oranlardadır ⁽¹⁵⁾. Aşı sonrası anafilaksi ve diğer alerjik reaksiyonlar aşılarla alerjik reaksiyon öyküsü olmayan olgularda da görülebilmektedir. Bu nedenle

aşı uygulanan merkezlerde anafilaksiye müdahale edebilecek deneyimli personel ve ekipmanın hazır bulundurulması önemlidir. Aşı sonrası hastaların 30-60 dk. uygulanan merkezde gözlenmesi de oluşabilecek erken reaksiyonlar açısından gereklidir ⁽¹⁶⁾.

Çalışmamızda, %68,3 (n=56) atopik dermatit, %8,5'inde (n=7) ürtiker/anjioödem, %18,3 (n=15) reaktif havayolu hastalığı, %4,9'unda (n=4) anafilaksi tanılarıyla izlediğimiz 82 yumurta alerjili hastanın hiçbirinde KKK aşısı uygulaması sonrasında herhangi bir reaksiyon gözlemedik.

Sonuç olarak, yumurta alerjisi olan olgularımızda KKK aşısı uygulaması sonrası herhangi bir yan etki gözlenmemiştir. Bu hastalarda diğer sağlıklı çocuklardan farklı reaksiyonlar gözlenmediği için KKK aşısının diğer aşıların yapıldığı merkezde aşı ile teste ve bölünmüş dozlara gerek kalmadan uygulanmasında sakınca yoktur. Ancak anafilaksi geçiren hastalarda sadece KKK aşısı değil tüm müdahalelerin optimum şartlar altında yapılması yani anafilaksiye müdahale edecek deneyimli ekibin hazır bulunduğu ve müdahaleden sonra izlem yapılabilecek bir sağlık kuruluşunda gerçekleştirilmesi hem hekim hem de ebeveynlerin kaygılarını azaltacaktır.

KAYNAKLAR

1. Toit G du, Tsakok T, Lack S, et al. Prevention of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 137(4):998-1010. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.02.005>
2. Jessadapakorn W, Sangsupawanich P, Wootipoom N, Suddeaugrai O, Yuenyongviwat A. Component-resolved diagnostics in Thai children with cow's milk and egg allergy. *Asian Pac J Allergy Immunol* DOI 10.12932/AP0820. <https://doi.org/10.12932/AP0820>
3. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunology* 2007;120:638-46. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.05.026>
4. Cerecedo Carballo I, Dieguez Pastor MC, Bartolomé Zavala B, et al. Safety of measles-mumps-rubella vaccine (MMR) in patients allergic to eggs. *Allergol et Immunopathol* 2007;35(3):105-9. <https://doi.org/10.1157/13106778>
5. Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM, et al. International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. *World Allergy Organization Journal* 2016;9:32. <https://doi.org/10.1186/s40413-016-0120-5>
6. Dumortier B, Nosbaum A, Ponvert C, Nicolas JF, Bérard F. Measles-Mumps-Rubella vaccination of an egg-allergic child sensitized to gelatin. *Arch Pediatr* 2013;20(8):867-70. Epub 2013 Jul 11. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2013.05.006>
7. Freitas DR, Moura E, Araújo G, Cardoso A, et al. Investigation of an outbreak of hypersensitivity-type reactions during the 2004 national measles-mumps-rubella vaccination campaign in Brazil. *Vaccine* 2013;31(6):950-4. [https://doi.org/10.1016/S1695-4033\(07\)70654-9](https://doi.org/10.1016/S1695-4033(07)70654-9)
8. Fina Avilés F, Campins Martí M, Martínez Gómez X, et al. MMR vaccine and egg allergy. Experience in a hospital immunization unit. *An Pediatr (Barc)* 2007;67(4):362-7. [https://doi.org/10.1016/S1695-4033\(07\)70654-9](https://doi.org/10.1016/S1695-4033(07)70654-9)
9. Patja A, Davidkin I, Kurki T, Kallio MJ, Valle M, Peltola H. Serious adverse events after measles-mumps-rubella vaccination during a fourteen-year prospective follow-up. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(12):1127-34. <https://doi.org/10.1097/00006454-200012000-00002>
10. Nicoline A. T. van der Maas, T. Woudenberg, S. J. M. Hahné, and H. E. de Melker. Tolerability of Early Measles-Mumps-Rubella Vaccination in Infants Aged 6–14 Months During a Measles Outbreak in The Netherlands in 2013–2014. *J Infect Dis* 2016;213(9):1466-1471. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv756>
11. Baxter DN. Measles immunization in children with a history of egg allergy. *Vaccine* 1996;14:131-134. [https://doi.org/10.1016/0264-410X\(95\)00154-S](https://doi.org/10.1016/0264-410X(95)00154-S)
12. Khakoo G A, Lack G. Recommendations for using MMR vaccine in children allergic to eggs. *BMJ* 2000;320(7239):929-932. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7239.929>
13. Aickin R, Hill D, Kemp A. Measles immunisation in children with allergy to egg. *BMJ* 1994;309(6949):223-5. <https://doi.org/10.1136/bmj.309.6949.223>
14. Yavuz ST, Sahiner UM, Sekerel BE, Tuncer A, Kalayci O, Sackesen C. Anaphylactic reactions to measles-mumps-rubella vaccine in three children with allergies to hen's egg and cow's milk. *Acta Paediatr* 2011;100(8):94-6. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02165.x>
15. Chow WC, Eyw K, Lau YL. measles-mumps-rubella vaccination and egg allergy. *HKJ Pediatr* 2003;8:35-39.
16. Wood RA1, Berger M, Dreskin SC. An algorithm for treatment of patients with hypersensitivity reactions after vaccines. *Pediatrics* 2008;122(3):e771-7. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1002>

Ergenlerde beden algısının yaşam kalitesi ve öz yeterlilik ile ilişkisi

Weight perception in adolescents and their relationships with quality of life and self-efficacy

Demet TAŞ¹, Hande ÜNLÜ², Ebru ÖZTÜRK ÇOPUR³, Zeynep TÜZÜN⁴, Lütfiye Hilal ÖZCEBE⁵

¹Ankara Ulus Devlet Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Ankara

²Hacettepe Üniversitesi Halk Sağlığı Enstitüsü, Ankara

³Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Ankara

⁴Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Ergen Sağlığı Bölümü, Ankara

⁵Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, ergenlerin vücut ağırlığı (VA) ile ilişkili beden algısının belirlenmesi, beden algısı ile yaşam kalitesi ve özyeterlilik arasındaki ilişkinin saptanması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışma, ortalama yaşları 16,3±1,1 olan 779 (%55,3'ü kız, %44,7'si erkek) ergen ile yapılmıştır. Hesaplanan vücut kitle indeksinin (VKİ) yaş ve cinsiyet persentiline göre değerlendirilmesi ile ergenler çok zayıf, zayıf, normal, kilolu ve şişman olarak tanımlanmıştır. Ergenin vücut ağırlığına ilişkin beden algısı sorulmuş; çok zayıf, zayıf, normal, kilolu, çok kilolu seçeneklerden birini işaretlemeleri istenmiştir. Katılımcılar yaşam kalitesi ölçeği ve özyeterlilik ölçeğini doldurmuştur.

Bulgular: Katılımcıların VKİ değerleri ile toplam yaşam kalitesi puanı arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Kızların %47,3'ü, erkeklerin ise %36,5'inin kendilerini olduğundan farklı ağırlıkta gördüğü tespit edilmiştir. Normal VA'da olmalarına rağmen, kızların %43'ü, erkeklerin ise %14,3'ü kendini olduğundan kilolu görmüştür. Normalin üstünde VA'da olan erkeklerin %34,8'i ise kendini olduğundan zayıf görmüştür. Kızların hiçbirini kendilerini olduğundan zayıf görmemiştir. Kendini olduğundan kilolu gören tüm öğrencilerin, kendini normal görenlere göre yaşam kalitesi düşük bulunmuştur. Ergenlerin gerçek VA ve beden algısı ile özyeterlilik puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir.

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda, ergenlerin vücut ağırlığından bağımsız olarak vücut ağırlığı ile ilgili beden algılarının sorgulanmasının önemi bir kez daha ortaya konmuştur. Kendini olduğundan kilolu hissedenlerin yaşam kalitesini artırmaya yönelik müdahalelerin gerekli olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Ergen, beden algısı, yaşam kalitesi, öz-yeterlilik

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to determine the body weight and weight perception of adolescents, examine the relationship with Pediatric-Quality-of-Life (PedsQL) and Self-Efficacy-Questionnaire-for-Children (SEQ-C).

Methods: The study was conducted with 779 (girls, 55.3% girl, boys, 44.7%) adolescents, with an average age of 16.3±1.1 years. The actual estimated body weight indices (BMIs) declared by the adolescents was defined as "extremely underweight", "underweight", "normal", "overweight" and "obese" according to gender- and age- specific body mass index (BMI) values. The students were asked about their self-perception of body weights, and told to identify with one of the above-mentioned weight definitions. All participants completed the PedsQL and SEQ-C scale.

Results: There was no significant difference in total quality of life scores associated with BMIs of the participants. Some (47.3%) girls and 36.5% of the boys perceived themselves at different weights than they were, in addition 43% of the girls and 14.3% of the boys overestimated their weights while most of them had normal BMIs. While 34.8% of overweight and obese boys underestimated their weights. However none of the girls perceived themselves thinner than they were. The total PedsQL was lower among those who perceived themselves overweight than those who perceived themselves at their normal weights. There was no statistically significant relation between SEQ-C-scale and weight perception and BMI.

Conclusion: Results of our study indicate the importance of investigating adolescents' perception of their body weights besides their actual weight. These results denote the necessity of actions aimed at raising the adolescents' quality of life whose perceptions of body weight exceed their actual weight.

Keywords: Adolescent, weight perception, quality of life, self-efficacy

Alındığı tarih: 16.03.2017

Kabul tarihi: 10.04.2017

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Demet Taş,
Cumhurbaşkanlığı Külliyesi Sağlık Merkezi
Beştepe, Yenimahalle, 06560, Ankara
e-mail: demettas19691@hotmail.com

GİRİŞ

Ergenlik, hızlı fiziksel değişim ve bu değişime uyum sürecini de içeren bir dönemdir. Bu dönemdeki beden algısı, ergenin beden ve ruh sağlığını önemli derecede etkileyebilmektedir. Sıklıkla, ergenlerin bazılarının olduğundan kilolu, bazılarının ise olduğundan zayıf olmayı istedikleri saptanmıştır. Vücut ağırlığı ile ilgili beden algısı memnuniyetsizliği, ergenin gerçekte olduğundan farklı olarak kendini daha kilolu veya daha zayıf görmesi durumudur ^(1,2). Ergenin kendini olduğundan kilolu hissetmesi, pek çok faktörden etkilense de, genç kızlarda erkeklere göre daha fazla görülmüştür. Ergenin gerçek vücut ağırlığından bağımsız olarak beden algısı memnuniyetsizliğinin yaşam memnuniyetini etkilediği görülmüştür ^(3,4).

Yaşam memnuniyetinin değerlendirilmesi yaşam kalitesi ölçekleri ile yapılabilmektedir. Yaşam kalitesi, bireyin düşüncesi, yaşam standardı ve amaçları ile ilişkili kendi kültür ve değerleri çerçevesinde, fiziksel, psikolojik, sosyal durumunu nasıl algıladığını açıklayan çok faktörlü bir kavramdır. Araştırmalar, ergenler ile yapılan yaşam kalitesi ölçeklerinin güvenilir ve geçerli olduğunu göstermektedir ^(5,6).

Öz yönetimin uygulanabilirliğini belirlemek açısından sıklıkla kullanılan özyeterlilik; “sosyal-bilişsel kuramın” kavramlarından biridir. Özyeterlilik, zorlukların üstesinden gelebilmek için gerekli eylemi gerçekleştirmeye ve organize etmeye yönelik kişinin kapasitesi ile ilgili algısı olarak tanımlanmaktadır. Özyeterlilik düzeyleri ne kadar iyi ise olumlu düşünme ve zorluklarla başa çıkma becerileri de o kadar iyi olmaktadır ⁽⁷⁾. Kilo kontrolünde istekli olabilme, diyetle uyma ve kilo vermenin özyeterlilik ile arasında doğrusal ilişki bulunmaktadır ⁽⁸⁾.

Türkiye’de, gençlerin vücut ağırlığı ve ağırlık algısı ile yaşam kalitesi ve özyeterlilik arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda, lisedeki ergenlerin ağırlık algısının belirlenmesi, ağırlık algısı ile yaşam kalitesi ve öz-yeterlilik arasındaki ilişkinin saptanması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırma Ankara ili merkezinde, sınavla girilen bir lisede yapılmıştır. Bu okulun seçilmesinde, öğrenci sayısının çok olması, şehrin her bölgesinden öğrencilerin kolay ulaşabilmesi, başarı ve görev bilincinin yüksek olduğu varsayılan öğrencilerin anket çalışmasına uyumlu olacaklarının düşünülmesi etken olmuştur. Çalışmaya lise hazırlık, 9. ve 10. sınıf öğrencilerinden oluşan toplam 887 sayıda öğrenci davet edilmiştir. Milli eğitim müdürlüğünden tüm öğrenciler için izin alınmış olmasına rağmen, ise 11. ve 12. sınıfların ders programlarının uygun olmaması nedeniyle çalışmaya davet edilememişlerdir. Velisinin ve kendisinin yazılı onamı bulunan 779 öğrenci çalışmaya dahil edilmiştir.

Öğrencilerden, kendi sınıflarında, okulun rehber öğretmeni eşliğinde anket uygulama tekniği ile veri toplanmıştır. Çalışmada yer alan araştırmacıardan biri, öğrenciler soruları yanıtlarken sınıfta bulunmuş, gerektiğinde öğrencilerin sorularını yanıtlamıştır. Sorular yanıtlanırken herhangi bir süre kısıtlaması yapılmamıştır. Doğum yılı boşluk doldurma şeklinde, cinsiyet ise kız veya erkek olarak iki şık olarak sorulmuştur.

Vücut Ağırlığının Değerlendirilmesi

Öğrencilerden, son üç ayda ölçülmüş boy uzunluğu (m) ve vücut ağırlıklarını (kg) yazmaları istenmiştir. Beyan edilen bu vücut ağırlığı ve boy uzunluğu, “gerçek vücut ağırlığı ve boy uzunluğu” olarak kabul edilmiştir. Yapılmış çalışmalarda, orta ergenlik yaş grubundaki gençlerin, beyan ettikleri vücut ağırlığı ve boy uzunluğu değerlerinin gerçek değerlere benzer olduğu görülmüş olup, beyan edilen ölçümlerin güvenilir olduğu belirtilmiştir ^(9,10).

Öğrencilerin beyan ettikleri, vücut ağırlığına (kg) boy uzunluğunun (m) karesinin bölünmesi ile vücut kitle indeksi (VKİ) elde edilmiştir. VKİ’nin yaş ve cinsiyete göre; 1 persentilin altında olanlar “çok zayıf”, 1-5 persentil arası “zayıf”, 5-85 persentil arası “normal”, 85-95 persentil arası “kilolu” ve 95 persentil ve üstünde olanlar “fazla kilolu veya şişman” olarak tanımlanmıştır ⁽¹¹⁾.

Beden Algısının Değerlendirilmesi

Algıladıkları vücut ağırlığını belirlemek için kendilerini nasıl gördükleri sorulmuş ve yanıt olarak; çok zayıf, zayıf, normal, kilolu, çok kilolu şıklarından birini işaretlemeleri istenmiştir. Makalede “beden algısı”, katılımcıların kendilerini gördükleri veya hissettikleri vücut ağırlığı olarak kullanılmıştır. İstatistiksel test için sayıların yeterli olmaması nedeniyle, bazı değerlendirmeler için, çok zayıf ile zayıf, kilolu ile çok kilolu gruplar birleştirilmiştir.

Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği, Ergen Formu

Yaşam kalitesi değerlendirmesinde Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇİYKÖ), 13-18 yaş grubu formları kullanılmıştır. Varni ve ark. ⁽¹²⁾ tarafından geliştirilen ÇİYKÖ, 2-18 yaşları arasındaki çocukların fiziksel ve psiko-sosyal yaşantılarını hastalıktan bağımsız olarak değerlendiren genel bir yaşam kalitesi ölçeğidir. ÇİYKÖ, fiziksel, duygusal, sosyal ve okul ile ilgili işlevselliğin sorgulandığı dört alt bölümden oluşmaktadır. Ölçek değerlendirmesinde, duygusal işlevsellik puanı (DİP), sosyal işlevsellik puanı (SİP), okul işlevselliği puanı (OİP), fiziksel sağlık toplam puanı (FSTP), psiko-sosyal sağlık toplam puanı (PSTP), ölçek toplam puanı (ÖTP) kullanılabilmektedir. Ölçekte beş seçenekli, likert tipi yanıt skalası kullanılmıştır (0=hiçbir zaman, 1=nadiren, 2=bazen, 3=sıklıkla, 4=her zaman). 0-100 arasında değişebilen puanlar arttıkça, yaşam kalitesi de artmaktadır. ÇİYKÖ, 8-12 ve 13-18 yaş grubu formlarının Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması Çakın, Memik ve ark. tarafından yapılmıştır ⁽¹³⁾.

Çocuklar İçin Öz-yeterlik Ölçeği

Çocuklar İçin Özyeterlik Ölçeği, Muris ⁽¹⁴⁾ tarafından 12-19 yaşları arasındaki ergenlerin sosyal, akademik ve duygusal özyeterliklerini ölçmek amacı ile geliştirilmiştir. Ölçeğin Türkçeye uyarlama çalışması Telef ⁽¹⁵⁾ tarafından yapılmıştır. Çocuklar İçin Öz-yeterlik Ölçeği beşli Likert tipi (1=hiç ve 5=çok iyi) bir ölçektir. Toplam özyeterlik alt faktör puanları ilgili maddeler toplanarak hesaplanmaktadır. Ölçekten alınabilecek en yüksek puan 105, en düşük puan ise 21'dir. Ölçekten alınan yüksek puan, ergenin ilgili

özyeterlik düzeyinin yüksek olduğuna ve ölçekten alınan düşük puan ise ergenin özyeterlik düzeyinin düşük olduğuna işaret etmektedir.

Araştırmanın Etik Boyutu

Araştırma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığından izin alınmış, Etik Kurul onayından sonra Ankara İl Milli Eğitim Müdürlüğünden gerekli okul izni alınmıştır. Çalışmanın pilot uygulaması, benzer özelliklerde 100 öğrenci ile başka bir lisede (Ankara Çankaya Kurtuluş Anadolu Lisesi) yapılmıştır. Ön uygulama sonrası, veri toplama formlarının anlaşılabilirliği ve uygunluğu değerlendirilerek gerekli düzeltmeler yapılmıştır.

Araştırmaya katılan pilot okuldan ve çalışmanın yapıldığı okulun öğrencilerinden ve ebeveynlerinden araştırmaya katılmaya gönüllü olduklarına dair yazılı onam alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS versiyon 23 programında yapılmıştır. Analizde kullanılan kategorik değişkenler sayı (yüzde) olarak, sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde verilmiştir. Kategorik değişkenler için gruplar arası fark kontrolü X2 analizi kullanılarak test edilmiştir. Sürekli değişkenlerin dağılımının, normal dağılıma uyum gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanılarak kontrol edilmiştir. Normal dağılıma uyum gösteren sürekli değişkenler için ikiden çok bağımsız grup karşılaştırmaları, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile normal dağılıma uyum göstermeyen sürekli değişkenler için ikiden çok bağımsız grup karşılaştırmaları ise Kruskal-Wallis testi ile incelenmiştir. Kruskal-Wallis testi sonucun anlamlı bulunduğu durumlarda, çoklu karşılaştırma testleri kullanılarak farklılığı yaratan grup (lar) saptanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alınmıştır.

BULGULAR

Çalışma, %55,3 (431)'ü kız, %44,7 (348)'si erkek olan yaş toplam 779 öğrenci ile yapılmıştır. Katılımcıların yaş ortalaması $16,26 \pm 1,1$ bulunmuştur. Hesaplanan VKİ'ne göre öğrencilerin %1,7'si çok

zayıf, %16,2'si zayıf, %73'ü normal vücut ağırlığında, %7,6'sı kilolu ve %1,5'i ise çok kilolu (şişman) bulunmuştur.

Tüm öğrenciler değerlendirildiğinde, kilolu olanlarda, normal sınırlarda vücut ağırlığına sahip olanlara kıyasla fiziksel işlevsellik yaşam kalitesi puanı, istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p=0,008$) (sırasıyla 25,10 ve 23,08). Kilolu erkek öğrencilerde, normal sınırlarda vücut ağırlığına sahip olanlara ve zayıf olanlara göre fiziksel işlevsellik yaşam kalitesi puanı düşük bulunmuştur ($p=0,003$) (sırasıyla, 23,21, 26,45 ve 26,98). Kız öğrencilerde; zayıf, normal ve kilolu olanların toplam yaşam kalitesi puanı ve alt boyut yaşam kalitesi arasında, istatistiksel olarak, anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 1).

Tüm öğrencilerde, kız ve erkeklerde, kilolu grup, normal veya zayıf gruplar arasında özyeterlilik puanlarında anlamlı bir fark görülmemiştir.

Öğrencilerin vücut ağırlığı ile beden algısı arasındaki ilişki, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Kızların kendilerini daha kilolu görmeye, erkeklerin ise kendilerini daha zayıf görmeye meyilli oldukları görülmüştür (Tablo 2).

Kendisini olduğundan kilolu olarak algılayan erkek öğrencilerin toplam ve fiziksel işlevsellik yaşam kalitesi puanları, kendisini olduğu gibi algılayan erkek öğrencilerin puanına göre daha düşük bulunmuştur (sırasıyla $p=0,021$ ve $p=0,015$) (Tablo 3).

Kendisini olduğundan kilolu algılayan kız öğrencilerin toplam yaşam kalitesi ve okul işlevsellik yaşam kalitesi puanları, kendisini olduğu gibi algılayan kız öğrencilerin puanına göre daha düşük bulunmuştur (sırasıyla $p=0,006$ ve $p=0,010$) (Tablo 3).

Toplamda ise kendisini olduğundan kilolu olarak algılayan öğrencilerin toplam ve tüm alt boyut yaşam kalitesi puanları, kendisini olduğu gibi algılayan

Tablo 1. Erkek ve kız öğrencilerin vücut ağırlığına göre yaşam kalitesi ölçeği ve alt boyut puanlarının dağılımı*.

	Yaşam Kalitesi Ölçeği				
	Fiziksel İşlevsellik Puanı	Duygusal İşlevsellik Puanı	Sosyal İşlevsellik Puanı	Okul İşlevselliği Puanı	Ölçek Toplam Puanı
Erkek					
Zayıf (zayıf + çok zayıf) (n=42)	26,98 ^b (25,71-28,24)	14,79 (13,87-15,70)	17,05 (16,01-18,08)	14,10 (12,97-15,22)	72,90 (69,48-76,33)
Normal (n=263)	26,45 ^a (25,93-26,98)	13,89 (13,45-14,34)	17,25 (16,83-17,67)	13,07 (12,60-13,54)	70,67 (69,29-72,04)
Kilolu (kilolu + çok kilolu) (n=43)	23,21 ^{a,b} (21,31-25,11)	13,77 (12,58-14,96)	13,77 (12,58-14,96)	12,91 (11,84-13,97)	66,67 (62,32-71,03)
p değeri	0,003	0,282	0,431	0,197	0,089
Kız					
Zayıf (zayıf + çok zayıf) (n=97)	23,79 (22,80-24,78)	12,84 (12,22-13,45)	17,43 (16,79-18,08)	12,93 (12,26-13,60)	66,99 (64,92-69,06)
Normal (n=306)	23,93 (23,37-24,50)	13,06 (12,68-13,43)	17,63 (17,31-17,95)	13,02 (12,63-13,40)	67,63 (66,38-68,89)
Kilolu (kilolu + çok kilolu) (n=28)	22,89 (21,33-24,45)	11,46 (9,96-12,97)	17,21 (15,96-18,47)	12,43 (10,90-13,96)	64,00 (59,52-68,48)
p değeri	0,451	0,119	0,767	0,868	0,257
Toplam					
Zayıf (zayıf + çok zayıf) (n=139)	24,76 (23,94-25,57)	13,42 (12,90-13,95)	17,32 (16,77-17,86)	13,28 (12,70-13,86)	68,78 (66,96-70,59)
Normal (n=569)	25,10 ^c (24,70-25,50)	13,45 (13,16-13,74)	17,46 (17,20-17,71)	13,04 (12,74-13,34)	69,04 (68,11-69,97)
Kilolu (kilolu + çok kilolu) (n=71)	23,08 ^c (21,81-24,36)	12,86 (11,91-13,81)	16,96 (16,03-17,89)	12,72 (11,86-13,58)	65,62 (62,50-68,74)
p değeri	0,008	0,733	0,374	0,582	0,164

*Karşılaştırma Kruskal-Wallis testi ile yapıldı.

a, b, c: İstatistiksel olarak anlamlı fark.

Tablo 2. Erkek ve kız öğrencilerin vücut ağırlığına göre beden algılarının dağılımı.

Vücut Ağırlığı	Beden Algısı					Toplam S (%)**	P***
	Çok Zayıf S (%)*	Zayıf S (%)*	Normal S (%)*	Kilolu S (%)*	Çok Kilolu S (%)*		
Erkek							
Çok Zayıf	2 (33,3)	3 (50,0)	1 (16,7)	--	--	6 (1,7)	
Zayıf	8 (22,2)	19 (52,8)	8 (22,2)	--	1 (2,8)	36 (10,3)	
Normal	6 (2,3)	47 (17,9)	176 (66,9)	33 (12,5)	1 (0,4)	263 (75,6)	<0,001
Kilolu	--	--	9 (25,7)	22 (62,9)	4 (11,4)	35 (10,1)	
Çok Kilolu	--	--	--	6 (75,0)	2 (25,0)	8 (2,3)	
Toplam	16 (4,6)	69 (19,8)	194 (55,7)	61 (17,5)	8 (2,3)	348 (100)	
Kız							
Çok Zayıf	4 (57,1)	2 (28,6)	--	1 (14,3)	--	7 (1,6)	
Zayıf	3 (3,3)	28 (31,1)	53 (58,9)	5 (5,6)	1 (1,1)	90 (20,9)	
Normal	--	7 (2,3)	174 (56,9)	113 (36,9)	12 (3,9)	306 (71,0)	<0,001
Kilolu	--	--	--	18 (75,0)	6 (25,0)	24 (5,6)	
Çok Kilolu	--	--	--	1 (25,0)	3 (75,0)	4 (0,9)	
Toplam	7 (1,6)	37 (8,6)	227 (52,7)	138 (32,0)	22 (5,1)	431 (100)	
TOPLAM	23 (3,0)	106 (13,6)	421 (54,0)	199 (25,5)	30 (3,0)	779 (100)	

*Satır yüzdesi, **Sütun yüzdesi, ***Gözlem yetersizliği nedeniyle ağırlık algısı ve beyana göre yapılan vücut ağırlığı sınıflamasında çok zayıf ile zayıf hisseden ve kilolu ile çok kilolu hisseden gruplar birleştirilerek ki-kare testi yapılmıştır.

Tablo 3. Beden algısına göre yaşam kalitesi ölçeği ve alt boyut puanlarının karşılaştırılması*.

	Yaşam Kalitesi Ölçeği				Ölçek Toplam Puanı
	Fiziksel İşlevsellik Puanı	Duygusal İşlevsellik Puanı	Sosyal İşlevsellik Puanı	Okul İşlevselliği Puanı	
Erkek					
Kendisini olduğundan zayıf algılama (n=76)	25,72 (24,45-27,00)	13,76 (13,00-14,53)	16,96 (16,19-17,73)	12,74 (11,90-13,57)	69,184 (66,47-71,90)
Kendisini olduğu gibi algılama (n=221)	26,64 ^a (26,10-27,19)	14,30 (13,84-14,77)	17,47 (17,03-17,91)	13,42 (12,93-13,90)	71,833 ^c (70,38-73,28)
Kendisini olduğundan kilolu algılama (n=51) p değeri	24,41 ^a (22,98-25,84) 0,021	12,94 (11,72-14,16) 0,119	16,18 (14,88-17,47) 0,097	12,77 (11,53-14,00) 0,317	66,29 ^c (62,38-70,21) 0,015
Kız					
Kendisini olduğundan zayıf algılama (n=11)	23,27 (19,67-26,88)	12,82 (10,33-15,31)	17,55 (16,06-19,03)	13,36 (10,95-15,77)	67,00 (58,49-75,51)
Kendisini olduğu gibi algılama (n=227)	24,19 (23,53-24,87)	13,19 (12,77-13,61)	17,74 (17,35-18,12)	13,46 ^b (13,02-13,90)	68,55 ^d (67,06-70,05)
Kendisini olduğundan kilolu algılama (n=193) p değeri	23,44 (22,77-24,10) 0,093	12,58 (12,09-13,06) 0,269	17,35 (16,94-17,77) 0,206	12,35 ^b (11,86-12,84) 0,006	65,73 ^d (64,28-67,18) 0,010
Toplam					
Kendisini olduğundan zayıf algılama (n=87)	25,41 ^e (24,22-26,60)	13,64 (12,92-14,37)	17,03 (16,35-17,72)	12,82 (12,04-13,59)	68,91 (66,37-71,45)
Kendisini olduğu gibi algılama (n=448)	25,40 ^f (24,96-25,85)	13,738 ^g (13,42-14,05)	17,6 ^h (17,31-17,90)	13,44 ^k (13,11-13,76)	70,17 ^l (69,13-71,22)
Kendisini olduğundan kilolu algılama (n=244) p değeri	23,64 ^{c,f} (23,04-24,24) <0,001, <0,001	12,65 ^g (12,20-13,11) 0,002	17,1 ^h (16,68-17,53) 0,028	12,43 ^k (11,97-12,90) 0,004	65,851 (64,45-67,24) <0,001

*Karşılaştırma Kruskal-Wallis testi ile yapıldı.

a, b, c, d, e, f, g, h, k, l: İstatistiksel olarak anlamlı fark.

öğrencilerin puan ortalamalarına göre daha düşük bulunmuştur (sırasıyla, $p<0,001$, $p=0,002$, $p=0,028$, $p=0,004$ ve $p>0,001$). Ayrıca, kendisini olduğundan kilolu olarak algılayan öğrencilerin fiziksel işlevsellik yaşam kalitesi puanı, kendisini olduğundan zayıf algılayan öğrencilerin puanına göre de daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 3).

Tüm katılımcılarda, erkek ve kızlarda vücut ağırlığına ve beden algısına göre toplam ve alt boyutlarının özyeterlilik puanlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda, Türkiye’de ki ergenlerde, vücut ağırlığı ve beden algısının yaşam kalitesi ve özyeterliliğe etkisi ilk kez araştırılmıştır. Literatür incelendiğinde, kilolu veya şişman olmalarının ergenin yaşam kalitesine etkisinin yeterince araştırılmış olduğu görülmüştür. Ancak beden algısı ile yaşam kalitesi ve özyeterlilik ilişkisinin yeterince araştırılmadığı belirlenmiştir.

Şişmanlığın, bireyde fiziksel ve ruhsal açıdan meydana getirdiği hastalık yükünün belirlenmesinde, yaşam kalitesi önemli bir ölçüm aracı olarak kullanılmaktadır. Kilolu ve şişman ergenlerde, yaşamın olumsuz etkilendiğinin göstergesi olan yaşam kalitesi düşük bulunmuştur ^(16,17). Çalışmamızda, tüm öğrenciler değerlendirildiğinde toplam yaşam kalitesi puanı ile VKİ arasında ilişki görülmemiştir. Ancak fiziksel işlevsellik yaşam kalitesi kilolu ve şişmanlarda düşük bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada, sonuçlarımıza benzer olarak kilolu ve şişman ergenlerin fiziksel işlevsellik yaşam kalitesi anlamlı olarak düşük bulunmuştur ⁽¹⁷⁾. Cinsiyete göre değerlendirdiğimizde kilolu ve şişman erkek ergenlerde fiziksel işlevsellik yaşam kalitesi diğer gruplara göre düşük bulunmuştur, kızlarda ise bu fark görülmemiştir. Yapılmış bir derlemede ise VKİ ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkinin cinsiyete göre farklılıkları değişken bulunmuştur. Bazı çalışmalarda, kızlarda daha sık VKİ ile yaşam kalitesi ters orantılı bulunurken, bazı çalışmalarda yaşam kalitesi ve alt grupları arasında fark görülmediği belirtilmiştir ⁽¹⁸⁾.

Çalışmamızda, tüm öğrencilerin %42,4’ü, kızların %47,3’ü, erkeklerin ise %36,5’inin kendilerini olduk-

larından farklı vücut ağırlığında değerlendirdikleri belirlenmiştir. ABD’de yapılan bir çalışmada ise ergenlerin %32,2’sinin kendilerini olduğundan farklı bir ağırlıkta gördükleri belirlenmiştir ⁽¹⁹⁾.

Araştırmamızda, kızların %43’ünün kendilerini olduklarından kilolu gördükleri saptanmıştır. Normal vücut ağırlığına sahip olan kızların %40,8’i çok zayıf veya zayıf olan kızların %7,2’si kendisini olduğundan kilolu olarak algılamaktadır. Kızların %2,5’inin kendisini olduğundan zayıf algıladığı görülmüştür.

Erkeklerin ise %14,3’ü kendilerini olduğundan kilolu görmektedir. Normal vücut ağırlığında olduğu halde %12,9’u kendisini daha kilolu, %21,8’i ise kendisini daha zayıf algılamaktadır. Kilolu ve şişman olan erkeklerin %34,8’inin kendisini daha zayıf gördüğü belirlenmiştir. Erkek ve kız öğrenciler arasında birer öğrenci, zayıf olduğu halde, kendilerini kilolu görmüştür, bu iki öğrenci de yeme bozukluğu olabileceği düşünülmüştür.

Yapılan bazı çalışmalarda, sırası ile kızların %52 ve %37,2’sinin ve erkeklerin %25 ve %26,2’sinin kendilerini olduğundan kilolu gördükleri belirtilmiştir. Ancak çoğu çalışmada, bulgularımıza benzer olarak, kızların kendisini daha kilolu ve erkeklerin ise kendilerini daha zayıf gördüğü belirtilmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda, kızların medyanın zayıf olmayı özendirici etkisinde erkeklere göre daha fazla kaldıkları ve erkeklerin kilolarının farkında olmadıkları belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da erkeklerin kilolu veya şişman olmalarına rağmen, kendilerini daha zayıf algılamaları benzer şekilde kilolarının farkında olmadıklarını düşündürmektedir ⁽²⁰⁻²⁵⁾.

Çalışmamızda, erkeklerin daha iri gözükmek için olduklarından kilolu görünmek istedikleri düşünülmüştür. Bazı çalışmalarda, kendisini çok şişman görmenin umutsuzluğa neden olabileceği ve zayıflama motivasyonuna olumsuz etki edebileceği belirtilmektedir. Ancak, normal vücut ağırlığına sahip kişilerin, sağlığını bozmayacak şekilde kendisini biraz kilolu görmesi, vücut ağırlığının korunması için motive edici olabilmektedir ^(20,26). Bu nedenle, vücut ağırlığı ve beden algısı ile ilgili yaşam memnuniyeti birlikte değerlendirilmelidir.

Kendisini kilolu gören erkek öğrencilerin, normal kilolu erkek öğrencilere göre fiziksel işlevsellik yaşam

kalitesi puanı düşük bulunmuştur. Ancak kendisini kilolu gören kız öğrencilerin, normal kilolu kız öğrencilere göre okul işlevsellik yaşam kalitesi puanı düşük bulunmuştur. Erkek ve kız öğrencilerin toplam olarak değerlendirilmesi durumunda ise, kendisini olduğundan kilolu algılayan öğrencilerin toplam yaşam kalitesi puanı daha düşük bulunmuştur. Çalışmamıza benzer şekilde Almanya’da, çoğu normal vücut ağırlığında olan ergenlerle yapılan bir çalışmada, kızların kendilerini erkeklere göre daha fazla oranda kendilerini olduklarından daha kilolu gördükleri ve bu grupta da yaşam kalitesinin daha düşük olduğu belirlenmiştir ⁽²⁰⁾. Özellikle kız ergenlerin kendisini olduğundan daha kilolu görmesi, psikolojik sıkıntılara ve bozuk yeme davranışına neden olabilmektedir. Kendisini olduğundan zayıf gören erkeklerde de sağlıklı beslenme ve sağlıklı egzersiz davranışları görülebilmektedir ⁽²⁷⁻²⁹⁾. Hollanda’da 13 yaş grubundaki ergenlerle yapılan bir çalışmada, ideal kilo algılarından farklı bir ağırlık algısı olan ergenlerin yaşam kalitesi daha düşük bulunmuş ve bazı psikiyatrik semptomlar görülmüştür ⁽³⁰⁾. Katılımcıların yaklaşık %40’ının obez olduğu bir çalışmada, bulgularımıza benzemeyen veriler elde edilmiş, ergenlerin tümünde kendisini olduğundan zayıf görenlerin (bunların da çoğunluğu obezlerden oluşmakta) toplam yaşam kalitesi fiziksel, duygusal ve okul alt boyutları, kendisini olduğu gibi görenlere göre daha iyi bulunmuştur. Kendisini olduğundan kilolu görenlerin sosyal işlevsellik yaşam kalitesi de daha düşük bulunmuştur. Sonuç olarak, ABD kilolu gençlerin kilolu olma durumlarını daha kolay kabullendikleri belirtilmiştir ⁽¹⁹⁾.

Tüm öğrencilerde ve cinsiyete bağlı olarak, vücut ağırlığı ve beden algısı ile toplam ve alt boyut öz-yeterlilik puanları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Çalışmamızda, diğer çalışmaların aksine, beden algısı ile özyeterlilik arasında da bir ilişki bulunmamıştır. Bir çalışmada, kendisini kilolu veya zayıf gören öğrencilerde, bozuk yeme davranışı ile ilişkili duygusal özyeterlilik azalmış bulunmuştur ⁽³¹⁾. Başka bir çalışmada ise, çoğu kilolu veya şişman kız ve erkeklerin kendilerini olduklarından zayıf gördükleri ve bu kişilerin fiziksel özyeterliliğinin normal kilodakilerden daha iyi olduğu bulunmuştur ⁽³²⁾. Özyeterlilik kilo kontrolünde önemli bir parametredir

⁽³³⁾. Bu sonuç, çalışmamızdaki kilolu veya şişman ergenlerin olumlu düşünme ve zorlukla başa çıkabilme becerilerinin diğer öğrenciler kadar iyi olduğunu, bu nedenle de vücut ağırlığı kontrolünde başarılı olabileceklerini düşündürmektedir.

Çalışmamızın sonucunda, ergenlerin, vücut ağırlığından bağımsız olarak vücut ağırlığı ile ilgili beden algılarının sorgulanmasının önemi bir kez daha ortaya konmuştur. Kendini olduğundan kilolu hissedenlerin yaşam kalitesini artırmaya yönelik müdahalelerin gerekli olduğu düşünülmüştür.

Öğrencilerin kendilerinin belirttiği boy uzunluğu ve vücut ağırlığının, gerçek boy uzunluğu ve vücut ağırlığı olarak kabul edilmiş olması makalenin önemli bir kısıtlılığıdır. Bununla birlikte, yapılan çalışmalarda, ölçülmüş boy uzunluğu ve vücut ağırlığı ile beyan edilen boy uzunluğu ve vücut ağırlığı kıyaslandığında öğrenci yaşı büyüdükçe birbirine yakın sonuçların çıktığı tespit edilmiştir. Bir çalışmada, 9. sınıf öğrencilerinde beyan edilen ve ölçülen, VA ve boy uzunluğu tutarlılığının %87 olduğu belirlenmiştir ⁽²⁰⁾. Geniş çaplı bir çalışmada ise gençlerin beyan ettikleri boy uzunluğu ve vücut ağırlığının %95 oranında ölçülen değerler ile örtüştüğü belirtilmiştir. Taramalarda gençlerin şişmanlığı ve ilişkili bulgularının değerlendirilmesinde kendi beyanlarının kullanılmasının uygun olabileceği belirtilmiştir ⁽³⁴⁾. Diğer kısıtlılıklar ise, çalışmadaki soruların yüz yüze sorulmamış olması ve çalışmanın yalnızca bir okulda yapılmış olması nedeniyle sosyoekonomik değişkenlerin etkisinin değerlendirilememiş olmasıdır.

KAYNAKLAR

1. Constructed H. Body image, eating disorders, and the media. *Adolesc Med* 2008;19:521-46.
2. Knowles G, Ling FCM, Thomas GN, Adab P, McManus AM. Body size dissatisfaction among young Chinese children in Hong Kong: a cross-sectional study. *Public Health Nutrition* 2015;18(06):1067-74. <https://doi.org/10.1017/S1368980014000810>
3. Loth K, Wall M, Larson N, Neumark-Sztainer D. Disordered eating and psychological well-being in overweight and non-overweight adolescents: Secular trends from 1999 to 2010. *International Journal of Eating Disorders* 2015;48(3):323-7. <https://doi.org/10.1002/eat.22382>
4. Heshmat R, Kelishadi R, Motamed-Gorji N, Motlagh M-E, Ardalan G, Arifrad T, et al. Association between body mass index and perceived weight status with self-rated health and life satisfaction in Iranian children and adolescents: the CASPIAN-III study. *Quality of Life Research* 2015;24(1):263-72.

- <https://doi.org/10.1007/s11136-014-0757-x>
5. Waters EB, Salmon LA, Wake M, Wright M, Hesketh KD. The health and well-being of adolescents: a school-based population study of the self-report Child Health Questionnaire. *Journal of Adolescent Health* 2001;29(2):140-9. [https://doi.org/10.1016/S1054-139X\(01\)00211-7](https://doi.org/10.1016/S1054-139X(01)00211-7)
 6. Huebner ES, Valois RF, Suldo SM, Smith LC, McKnight CG, Seligson JL, et al. Perceived quality of life: A neglected component of adolescent health assessment and intervention. *Journal of Adolescent Health* 2004;34(4):270-8. [https://doi.org/10.1016/S1054-139X\(03\)00285-4](https://doi.org/10.1016/S1054-139X(03)00285-4)
 7. Bandura A. Social cognitive theory: An agentic perspective. *Annual Review of Psychology* 2001;52(1):1-26. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.52.1.1>
 8. Trovato GM, Martines GF, Trovato FM, Pace P, Pirri C, Tonzuso A, et al. Psychological determinants of dietary adherence and intervention outcome in obesity: self-efficacy, dietary and physical exercise counseling. *The FASEB Journal* 2012;26(1 Supplement):818-9.
 9. Fonseca H, Silva AM, Matos MG, Esteves I, Costa P, Guerra A, et al. Validity of BMI based on self-reported weight and height in adolescents. *Acta Paediatrica* 2010;99(1):83-8.
 10. Bowring AL, Peeters A, Freak-Poli R, Lim MSC, Gouillou M, Hellard M. Measuring the accuracy of self-reported height and weight in a community-based sample of young people. *BMC Medical Research Methodology* 2012;12(1):1. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-12-175>
 11. Freedman DS, Sherry B. The validity of BMI as an indicator of body fatness and risk among children. *Pediatrics* 2009;124:23-34. <https://doi.org/10.1007/s11136-014-0646-3>
 12. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL™: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Medical Care* 1999;37(2):126-39. <https://doi.org/10.1097/00005650-199902000-00003>
 13. Memik NC, Ağaoğlu B, Coşkun A, Üneri OS, Karakaya I. Çocuklar için yaşam kalitesi ölçeğinin 13-18 yaş ergen formunun geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2007;18(4):353-63.
 14. Muris P. A brief questionnaire for measuring self-efficacy in youths. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment* 2001;23(3):145-9. <https://doi.org/10.1023/A:1010961119608>
 15. Telef BB. Öz-yeterlikleri farklı ergenlerin psikolojik semptomlarının incelenmesi. 2011.
 16. Keating CL, Moodie ML, Swinburn BA. The health-related quality of life of overweight and obese adolescents-a study measuring body mass index and adolescent-reported perceptions. *International Journal of Pediatric Obesity* 2011;6(5-6):434-41. <https://doi.org/10.3109/17477166.2011.590197>
 17. Ul-Haq Z, Mackay DF, Fenwick E, Pell JP. Meta-analysis of the association between body mass index and health-related quality of life among children and adolescents, assessed using the pediatric quality of life inventory index. *The Journal of Pediatrics* 2013;162(2):280-6. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.07.049>
 18. Tsiros MD, Olds T, Buckley JD, Grimshaw P, Brennan L, Walkley J, et al. Health-related quality of life in obese children and adolescents. *International Journal of Obesity* 2009;33(4):387-400. <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.42>
 19. Southerland JL, Wang L, Slawson DL. Weight Misperception and Health-Related Quality of Life in Appalachian Adolescents in the United States. *Maternal and Child Health Journal* 2016;1-9.
 20. Kurth B-M, Ellert U. Perceived or true obesity: Which causes more suffering in adolescents. Findings of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Dtsch Arztebl Int* 2008;105(23):406-12.
 21. Dalton Iii WT, Wang L, Southerland JL, Schetzina KE, Slawson DL. Self-reported versus actual weight and height data contribute to different weight misperception classifications. *Southern Medical Journal* 2014;107(6):348. <https://doi.org/10.14423/01.SMJ.0000450708.52011.7c>
 22. Park E. Overestimation and underestimation: Adolescents' weight perception in comparison to BMI-based weight status and how it varies across socio-demographic factors. *Journal of School Health* 2011;81(2):57-64. <https://doi.org/10.1111/j.1746-1561.2010.00561.x>
 23. Bodenlos JS, Rosal MC, Blake D, Lemay C, Elfenbein D. Obesity Prevalence, Weight-Related Beliefs and Behaviors among Low-Income Ethnically Diverse National Job Corps Students. *Journal of Health Disparities Research and Practice* 2012;3(3):7.
 24. Abbott RA, Lee AJ, Stubbs CO, Davies PSW. Accuracy of weight status perception in contemporary Australian children and adolescents. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2010;46(6):343-8. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2010.01719.x>
 25. Standley R, Sullivan V, Wardle J. Self-perceived weight in adolescents: Over-estimation or under-estimation? *Body Image* 2009;6(1):56-9. <https://doi.org/10.1016/j.bodyim.2008.08.004>
 26. Viner RM, Haines MM, Taylor SJC, Head J, Booy R, Stansfeld S. Body mass, weight control behaviours, weight perception and emotional well being in a multiethnic sample of early adolescents. *International Journal of Obesity* 2006;30(10):1514-21. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803352>
 27. Ali MM, Fang H, Rizzo JA. Body weight, self-perception and mental health outcomes among adolescents. *The Journal of Mental Health Policy and Economics* 2010;13(2):53-63.
 28. Ozmen D, Ozmen E, Ergin D, Cetinkaya AC, Sen N, Dundar PE, et al. The association of self-esteem, depression and body satisfaction with obesity among Turkish adolescents. *BMC Public Health* 2007;7(1):1. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-7-80>
 29. Martin BC, Dalton WT, Williams SL, Slawson DL, Dunn MS, Johns-Wommack R. Weight status misperception as related to selected health risk behaviors among middle school students. *Journal of School Health* 2014;84(2):116-23. <https://doi.org/10.1111/josh.12128>
 30. Petracci E, Cavrini G. The effect of weight status, lifestyle, and body image perception on health-related quality of life in children: a quantile approach. *Quality of Life Research* 2013;22(9):2607-15. <https://doi.org/10.1007/s11136-013-0358-0>
 31. Zullig KJ, Matthews-Ewald MR, Valois RF. Weight perceptions, disordered eating behaviors, and emotional self-efficacy among high school adolescents. *Eating Behaviors* 2016;21:1-6. <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2015.11.007>
 32. Maximova K, Khan MKA, Austin SB, Kirk SFL, Veugelers PJ. The role of underestimating body size for self-esteem and self-efficacy among grade five children in Canada. *Annals of Epidemiology* 2015;25(10):753-9. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2015.07.009>
 33. Walpole B, Dettmer E, Morrongiello BA, McCrindle BW, Hamilton J. Motivational interviewing to enhance self-efficacy and promote weight loss in overweight and obese adolescents: a randomized controlled trial. *Journal of Pediatric Psychology* 2013;38(9):944-53. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jst023>
 34. Goodman E, Hinden BR, Khandelwal S. Accuracy of teen and parental reports of obesity and body mass index. *Pediatrics* 2000;106(1):52-8. <https://doi.org/10.1542/peds.106.1.52>

The comparison of temporal temperature measurement method by non-contact infrared thermometer with other body temperature measurement methods

Temassız kızılötesi termometre aracılığıyla temporal sıcaklık ölçüm yönteminin diğer vücut sıcaklık ölçüm yöntemleriyle karşılaştırılması

Nilay HAKAN¹, Nurullah OKUMUŞ², Mustafa AYDIN³, Tuncay KÜÇÜKÖZKAN⁴, Nilden TUYGUN⁵, Ayşegül ZENCİROĞLU⁶

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bilim Dalı, Muğla

²Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bilim Dalı, Ankara

³Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bilim Dalı, Elazığ

⁴S.B. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara

⁵S.B. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Ankara

⁶S.B. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Ankara

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effectiveness of non-contact infrared thermometer (NCIT) by comparing with other thermometers and/or body temperature measurement methods.

Methods: The patients were divided into 3 groups: 0-1 year-old babies, >16 year-old female patients, and 1-16 year-old children. The body temperature of all patients was measured by NCIT at the temporal region, and the digital thermometer through the axillary region. Moreover, body temperature of the children was measured with tympanic thermometer and of adults with digital thermometer through oral route.

Results: When compared to other temperature measurement methods, in all patients, the temporal temperature was not statistically different to that of rectal temperature ($p>0.05$); but it was 0.6°C higher than axillary ($p<0.001$), 0.3°C higher than oral ($p<0.001$), and 0.1°C higher than tympanic temperatures ($p<0.001$). If the rectal temperature of $\geq 38^\circ\text{C}$ has been taken as a reference value for fever; the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values for average temporal temperature were 48.5, 99.5, 88.9, and 96.3%, respectively. Based on visual inspection of the Bland-Altman plots, NCIT underestimated the higher body temperatures which resulted in a low sensitivity.

Conclusion: Our findings indicate that NCITs can be used as a rapid, hygienic and noninvasive method for excluding fever in children. However, this method has low sensitivity for detecting fever compared to that of rectal measurement and other noninvasive techniques. Although temporal temperature seems to be close to rectal temperature, this method is not ideal for detecting febrile patients yet.

Keywords: Fever, body temperature measurement, non-contact infrared thermometer, children

ÖZ

Amaç: Temassız kızıl ötesi termometrenin (TKÖT) diğer termometreler ve/veya vücut sıcaklığı ölçüm yöntemleri ile karşılaştırılması suretiyle etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Hastalar 0-1 yaş arasındaki bebekler, >16 yaş kadınlar ve 1-16 yaş arasındaki çocuklar olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Tüm hastaların vücut sıcaklığı, TKÖT aracılığıyla sağ ve sol temporal bölgelerden ve dijital termometre ile aksiller bölgeden ölçülmüştür. Ayrıca vücut sıcaklıkları tüm çocuklarda timpanik termometreyle ve yetişkinlerde ise oral yoldan dijital termometre ile ölçülmüştür.

Bulgular: Diğer sıcaklık ölçüm yöntemlerine kıyasla, tüm hastalarda temporal sıcaklık rektal sıcaklıktan farklı değildi ($p>0.05$); aksiller sıcaklıktan 0,6°C daha yüksek ($p<0,001$), oral sıcaklıktan 0,3°C daha yüksek ($p<0,001$) ve timpanik sıcaklıktan ise 0,1°C daha yüksekti ($p<0,001$). Eğer ateş için $\geq 38^\circ\text{C}$ rektal sıcaklık bir referans değer olarak alınırsa, ortalama temporal sıcaklık için duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerler sırasıyla %48,5, %99,5, %88,9 ve %96,3 idi. Bland-Altman alanlarının görsel incelemesine göre, TKÖT yüksek vücut sıcaklığında sıcaklığı olduğundan daha düşük tahmin etmekte ve bu nedenle düşük duyarlılık göstermektedir.

Sonuç: Bulgularımız TKÖT'lerin çocuklarda ateşi dışlamak için hızlı, hijyenik ve invaziv olmayan bir yöntem olarak kullanılabilirliğini göstermektedir. Bununla birlikte, bu yöntem rektal ölçüm ve diğer invaziv olmayan tekniklerle karşılaştırıldığında, ateş saptamada düşük duyarlılığa sahiptir. Temporal sıcaklık rektal sıcaklığa yakın gibi görünse de, bu yöntem febril hastaların saptanması için henüz ideal değildir.

Anahtar kelimeler: Ateş, vücut sıcaklık ölçümü, temassız kızılötesi termometre, çocuklar

Alındığı tarih: 05.06.2017

Kabul tarihi: 13.06.2017

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Nilay Hakan, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bilim Dalı, Muğla
e-mail: nhakan@hotmail.com

INTRODUCTION

The body temperature measurement in children and adults is usually aimed to detect the fever. However, in newborn infants, it is applied to identify whether the baby is able to protect its own body temperature ⁽¹⁾. It is very important to measure the body temperature accurately as it can be a symptom of a serious disease ^(2,3). The most accurate and appropriate method for the measurement of body temperature has been investigated for many years. Various methods have been used to measure the body temperature. In practice, the body temperature is most commonly measured from the axillary, rectal, oral, or tympanic regions ⁽⁴⁾. It is difficult to measure the body temperature of the children who are restless and cannot cooperate ⁽⁵⁾. Nowadays, the body temperature is mainly measured by liquid crystal, chemical, and electronic thermometers. The common feature of these thermometers is the obligation to contact with the body parts, such as skin or mucous membranes. In recent years, the non-contact infrared thermometers (NCITs) have been developed to measure the body temperature through the radiation energy emitted from the object which is proportional to object's temperature. The major advantages of these infrared thermal devices are providing the opportunity for fast measurement and being noninvasive method for detecting the fever, and do not carry the risk of transmitting infection ^(6,7).

The purpose of this study was to evaluate the effectiveness of NCITs by comparing other thermometers and/or body temperature measurement methods.

MATERIAL and METHODS

The study consisted of the patients aged between 0-16 years who visited our hospital's emergency service and/or the neonatology polyclinic, and the adult patients who visited our hospital's obstetrics and gynecology polyclinics and hospitalized in the obstetrics and gynecology service between October 1, 2012 and December 31, 2012. The patients were divided into 3 groups: Group 1, 0-1 year-old babies;

Group 2, female patients older than 16 years, and Group 3, 1-16 year-old patients. The patients or their parents were informed and their written permission was obtained prior to the measurement of the body temperature. The body temperature of all patients was measured by NCIT (ThermoFlash® LX-26, MSFT V.4) at the right and left temporal regions (maximum of 10 cm distance between device and skin), and the digital thermometer through the axillary region. Moreover, the body temperature of all newborn babies and infants was measured by digital thermometer through rectal route, of the children by tympanic thermometer (ThermoScan® IRT 4520, Braun), and of the adults by digital thermometer through oral route. Time taken to measure the temperature was 3 minutes for axillary, 2 minutes for rectal, and 2 minutes for oral (approximately 1-3 minutes with digital thermometer), 3 seconds for tympanic, and 1 second for each temporal measurements. All measurements elapsed approximately 5-6 minutes. Only one reading was obtained for each method in each group, except for infrared method which required bilateral readings in order to compare the temperature of both temporal sides.

Among the 0-2 year-old children with body temperature of $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$, intermittent rectal and temporal temperature measurements were taken until the body temperature returned to normal level. Among patients whose body temperature values changed, the measured temperature values were divided into subgroups as being $36-37^{\circ}\text{C}$, $37-38^{\circ}\text{C}$, and $>38^{\circ}\text{C}$ in order to understand if there is a difference between measurement methods at different temperature levels.

The exclusion criteria from the study were as follows:

- For temporal measurement: if the measurement area was dirty (blood, wound etc.) or covered by tape, bandage, hats etc., or the temporal area was exposed to cold or heat (e.g. environmental factors) before the procedure.
- For rectal measurement: If infection, bleeding or fissures was present in the rectal area.
- For oral measurement: If an oral infection was present, or very hot or cold food and drinks were taken before the procedure.

- For tympanic measurement: If external ear pathologies were present.

“Statistical Package for the Social Sciences” (SPSS version 15.0, Inc. Chicago, Illinois, USA) and Medcalc programs were used to analyze the data. In order to determine the statistically significant difference between groups, paired t-tests was applied, and the mean, standard deviation and range values were also calculated. Bland-Altman curves were used in order to assess the relationship among measurement methods. In order to determine the strength of the correlation, data analysis included Pearson’s r coefficients. In similar studies previously done on this subject, a p value of <0.001 was accepted as a significant difference. Therefore, in order to compare our results with other studies, a p value of <0.001 was accepted as statistically significant.

RESULTS

The study consisted of a total of 927 patients. In the first group, there were 412 cases (208 male, 204 female) in which 250 of them were newborn babies. The second group consisted of 236 female cases. The third group included 279 cases (150 male, 129 female).

Table 1. Distribution of the cases according to age groups.

Group	Number of the patients (n)	Age (year)		
		Mean SD	Minimum	Maximum
1	412	0.13±0.18	0.01	0.90
2	236	35.85±12.72	17.00	82.00
3	279	5.14±4.14	1	16.00
Total	927	10.73±16.32	0.01	82.00

SD: Standard deviation.

Table 2. Temperature measurement results from the different parts of the body.

Cases	Temporal temperature (Mean±SD)	Rectal temperature (Mean±SD)	Axillary temperature (Mean±SD)	Oral temperature (Mean±SD)	Tympanic temperature (Mean±SD)
Group 1 (n=412)	37.0±0.4	37.0±0.4	36.4±0.5	-	-
Group 2 (n=236)	36.7±0.2	-	36.1±0.3	36.4±0.5	-
Group 3 (n=279)	37.5±0.7	37.5±0.9	37.0±0.9	-	37.4±0.9
Total (n=927)	37.1±0.6	37.1±0.5	36.5±0.7	36.4±0.5	37.4±0.9

SD: Standard deviation.

le). Distribution of the cases according to age groups is shown in Table 1.

We did not find any difference between the right and left temporal measurements for all cases including newborn babies ($p>0.05$). Body temperature measurement results for all cases at different regions which were obtained by different methods are given in Table 2. When body temperature measurement results at different regions which were obtained by different methods were compared, it was determined that;

- In Group 1; the mean temporal temperature was similar to that of rectal temperature ($p>0.05$). Mean temporal temperature was 0.6°C higher than axillary temperature ($p<0.001$).
- In Group 2, the mean temporal temperature was 0.5°C higher than axillary ($p<0.001$) and 0.3°C higher than oral temperature ($p<0.001$).
- In Group 3, the mean temporal temperature was similar to that of rectal temperature ($p>0.05$). It was 0.5°C higher than axillary ($p<0.001$), and 0.1°C higher than tympanic temperature ($p<0.001$).

There was a moderate positive correlation between mean temporal temperature and rectal temperatures ($p<0.001$, $r=0.57$). The average difference between the mean temporal and rectal temperatures was $-0.03\pm0.46^\circ\text{C}$ (95% CI: -0.92 - 0.87) (Figure 1A). The average difference between the mean temporal and axillary temperatures was $0.59\pm0.50^\circ\text{C}$ (95% CI: -0.37 - 1.55) (Figure 1B). The average difference between the mean temporal and tympanic temperatures was $0.14\pm0.58^\circ\text{C}$ (95% CI: -1.03 - 1.31) (Figure 1C). The Bland-Altman results showed that most of the data points were tightly clustered around the zero line of the difference between the two temperature readings.

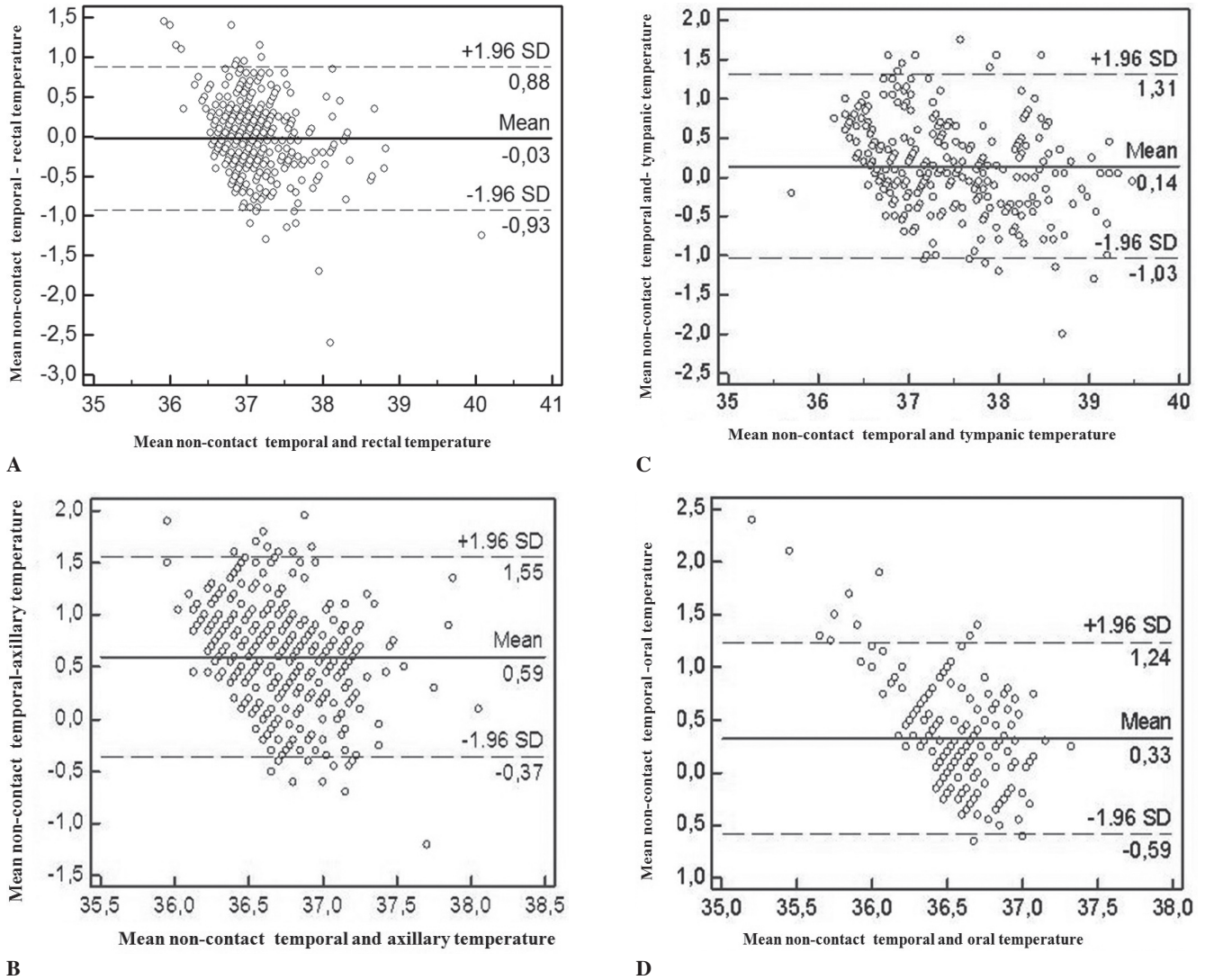


Figure 1. Plot of the difference between, A) infrared and rectal temperature readings against their mean; B) infrared and axillary temperature readings against their mean; C) infrared and tympanic temperature readings against their mean; D) infrared and oral temperature readings against their mean

Table 3. Difference between the temporal and rectal temperature values at different body temperature levels.

Temperature level (°C)	Right temporal temperature & Rectal temperature		Left temporal temperature & Rectal temperature		Mean temporal temperature & Rectal temperature	
	n	Difference	n	Difference	n	Difference
36-37	114	-0.1	100	-0.1	109	-0.1
37-38	150	-0.1	172	0.0	158	0.0
Above 38	16	0.1	16	0.2	16	0.2
Total	280	-0.1	288	-0.1	283	-0.1

The difference between the temporal and rectal temperatures at the different body temperature levels are shown in Table 3. If the rectal temperature of $\geq 38^{\circ}\text{C}$ has been taken as a reference value for fever; the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values for average temporal temperature were found as 48.5, 99.5, 88.9, and 96.3%, respectively.

DISCUSSION

Body temperature is one of the most commonly used parameters in healthcare. For this measurement, reliable equipment must be used⁽⁸⁾. The most accurate method that shows the body temperature is the measurement made via temperature sensors placed in the central venous or arterial (ideally in the pulmonary arteries) catheters⁽⁹⁾. The body temperature measured by this method is called as “the central (core) temperature”. This method is highly invasive and can be used only in critically ill patients and during interventional procedures. The highest body temperature is measured at rectum and it is approximately 0.2°C higher than blood temperature measured from the pulmonary artery. Currently, among the methods used in practice, the rectal temperature measurement is the one that gives the closest temperature value to the central temperature⁽⁹⁻¹¹⁾. In the present study, it was determined that the results of body temperature measurement by NCIT were similar with the rectal temperature measurement results in 0-2 year-old group. Temporal temperature measurement results were positively correlated at moderate level with the rectal temperature in this group. In our study, when we considered 38°C as rectal temperature cut-off for fever, the NCIT measurements showed low sensitivity. This method underestimated the body temperature if higher body temperature was present and yielded relatively lower results in the settings of higher rectal temperature ($\geq 38^{\circ}\text{C}$). The nearest measurement to rectal temperature was obtained by NCIT, but, we think that this method is not reliable and not ideal for detecting febrile patients. In a study by Allagaert et al.⁽¹²⁾ who compared the infrared skin temperature measurement with rectal measurement in order to reflect core temperature, it was reported

that temperature measurements by NCITs had been underperformed when compared with rectal measurement. Likewise, underperformance of our infrared skin scan results to detect fever also confirms previous studies^(13,14).

There are very few studies about the effectiveness and reliability of NCITs. In a study by Fortuna et al.⁽¹⁵⁾ who compared the NCIT with electronic rectal thermometers, a strong correlation with rectal temperatures was reported ($r=0.952$, $p<0.001$). This study recruited 434 children from emergency room or inpatient settings and recorded three consecutive temperature readings with each thermometer. It had been reported that NCIT detected fever (rectal temperature of $\geq 38^{\circ}\text{C}$) with the sensitivity and specificity of 97%.

In a study by Uslu et al.⁽¹⁶⁾ conducted on 663 infants in a neonatal intensive care unit (NICU), the body temperature measurement results by the NCIT from the forehead was found 0.5°C higher than traditional mercury glass thermometer measurements from the axillary region. However, in other study, Kemp et al.⁽¹⁷⁾ concluded that there was a good correlation between these two measurement methods in newborns. In other study, Can et al.⁽¹⁸⁾ reported that NCITs gave higher temperature results than mercury and digital thermometer results in newborn babies staying in NICU. Similarly, in our study NCITs gave higher temperature results than digital thermometer results at axillary region in the newborn group. Therefore, we suggest that these thermometers are not effective and not reliable in assessing body temperature under 1 year old babies, especially in infants staying in NICU.

In a study by Ng et al.⁽⁶⁾ which included 502 patients, a good correlation was found between the tympanic and NCIT measurements. Moreover, they reported that these devices are capable to detect febrile patients accurately. In addition, they stated that it was effective and reliable during the community surveys which were done in the areas where epidemic infections such as severe acute respiratory syndrome and avian influenza were frequently seen. However, in another study by Hausfater et al.⁽¹⁹⁾ which included 2026 patients aged 6-103 years (mean: 46 ± 19 years) in an emergency department, it was reported

that NCITs are not reliable enough to detect febrile patients and correlation between NCIT and tympanic measurements was poor. They did not recommend the use of NCIT for the purpose of community surveys. Likewise, our study gave higher temperature measurement results with NCITs than tympanic thermometer.

In conclusion, all noninvasive techniques underperformed when compared to rectal measurement. The NCITs underestimated higher temperatures when compared to rectal measurements. Non-contact infrared thermometer performs less well than expected compared to rectal measurement and other noninvasive techniques. We think that NCIT measurement seems to be the second best, but not yet ideal for detecting febrile patients. Further studies are needed regarding the effectiveness and reliability of this method in order to start the routine use of this thermometer.

REFERENCES

1. Asher C, Northington L. Position statement for measurement of temperature/fever in children. *J Pediatr Nurs* 2008;23:234-6. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2008.03.005>
2. World Health Organization. Thermal protection of the newborn: a practical guide. WHO/RHT/MSM/97.2; 1997.
3. Rosenthal HM, Leslie A. Measuring temperature of NICU patients-A comparison of three devices. *J Neonatal Nurs* 2006;12:125-9. <https://doi.org/10.1016/j.jnn.2006.05.007>
4. Martin SA, Kline AM. Can there be a standard for temperature measurement in the pediatric intensive care unit? *AACN Clin Issues* 2004;15:254-66. <https://doi.org/10.1097/00044067-200404000-00011>
5. Craig JV, Lancaster GA, Williamson PR, Smyth RL. Temperature measured at the axilla compared with rectum in children and young people: systematic review. *BMJ* 2000;320:1174-8. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7243.1174>
6. Ng EY, Kaw GJ, Chang WM. Analysis of IR thermal imager for mass blind fever screening. *Microvasc Res* 2004;68:104-9. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2004.05.003>
7. Wang K, Gill P, Wolstenholme J, Price CP, Heneghan C, Thompson M, et al. Non-contact infrared thermometers for measuring temperature in children: primary care diagnostic technology update. *Br J Gen Pract* 2014;64:e681-3. <https://doi.org/10.3399/bjgp14X682045>
8. Geijer H, Udumyan R, Lohse G, Nilsagård Y. Temperature measurements with a temporal scanner: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6:e009509. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009509>
9. El-Radhi AS, Barry W. Thermometry in paediatric practice. *Arch Dis Child* 2006;91:351-6. <https://doi.org/10.1136/adc.2005.088831>
10. Lorin MI. Measurement of body temperature. *Semin Pediatr Infect Dis* 1993;4:4-8.
11. Farnell S, Maxwell L, Tan S, Rhodes A, Philips B. Temperature measurement: comparison of non-invasive methods used in adult critical care. *J Clin Nurs* 2005;14:632-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2004.00916.x>
12. Allegaert K, Casteels K, van Gorp I, Bogaert G. Tympanic, infrared skin, and temporal artery scan thermometers compared with rectal measurement in children: a real-life assessment. *Curr Ther Res Clin Exp* 2014;76:34-8. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2013.11.005>
13. Paes BF, Vermeulen K, Brohet RM, van der Ploeg T, de Winter JP. Accuracy of tympanic and infrared skin thermometers in children. *Arch Dis Child* 2010;95:974-8. <https://doi.org/10.1136/adc.2010.185801>
14. Podolsky S, Spandorfer P, Cohen NJ, Fishbein DB. Mass screening for fever in children: a comparison of 3 infrared thermal detection systems. *Pediatr Emerg Care* 2013;29:305-13. <https://doi.org/10.1097/PEC.0b013e3182854465>
15. Fortuna EL, Carney MM, Macy M, Stanley RM, Younger JG, Bradin SA. Accuracy of non-contact infrared thermometry versus rectal thermometry in young children evaluated in the emergency department for fever. *J Emerg Nurs* 2010;36:101-4. <https://doi.org/10.1016/j.jen.2009.07.017>
16. Uslu S, Ozdemir H, Bulbul A, Comert S, Bolat F, Can E, et al. A comparison of different methods of temperature measurements in sick newborns. *J Trop Pediatr* 2011;57:418-23. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmq120>
17. Kemp C. Infrared skin thermometer good alternative for newborns. *AAP News* 2008;29:2.
18. Can E, Bulbul A, Uslu S, Nuhoğlu A. Comparison of non-contact infrared forehead thermometer to standard temperature measurement in neonatal intensive care unit patients. *Turk Arch Ped* 2010;45:257-63. <https://doi.org/10.4274/tpa.45.257>
19. Hausfater P, Zhao Y, Defrenne S, Bonnet P, Riou B. Cutaneous infrared thermometry for detecting febrile patients. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1255-8. <https://doi.org/10.3201/eid1408.080059>

Kardiyak kateterizasyon yapılan çocuklarda femoral vasküler komplikasyon sıklığı ve olası risk faktörleri

Femoral vascular complication incidence and possible risk factors of pediatric patients after cardiac catheterization

Özge PAMUKÇU¹, Burcu Süreyya GÖRKEM²

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Pediatrik Kardiyoloji Bilim Dalı, Kayseri

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Ana Bilim Dalı, Pediatrik Radyoloji Bilim Dalı, Kayseri

ÖZ

Amaç: Kardiyak kateterizasyon için femoral girişim uyguladığımız hastalarda vasküler komplikasyon sıklığını ölçmeyi, olası risk faktörlerini belirlemeyi ve gelecekte bunlara karşı önlemler alarak komplikasyon sıklığını azaltmayı amaçladık.

Yöntem: Bölümümüzde 2011-2015 yılları arasında anjiyografi yapılan 106 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların yaşı, kilosu, prosedür tipi, süresi, kullanılan kılıf boyutu, işlemden sonra geçen süre, kateterizasyon sayısı, işlem sırasında karşılaşılan komplikasyon, hastanın ek sağlık sorunları hasta dosyalarından kaydedildi. Her hastanın bilateral eksternal iliak, yüzeysel femoral arter ve venleri ultrasonografi ile görüntülendi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 45 erkeğin ortalama yaşı 21, 61 kızın ortalama yaşı 42 aydı. Anjiyografi sırasında hastaların vücut ağırlığı, erkeklerde 10, kızlarda 13,5 kg'dı. Son anjiyografiden sonra geçen ortalama süre 28,5 (7,75-60,25) aydı. Anjiyografide kılıfın en sık ve en az yerleştirilen damar sırasıyla sağ femoral ven iken, sol femoral arterdi. En sık kullanılan kılıf 5 French çapında, kullanılan en büyük kılıf 10Fr (3 kez sağ femoral vene, 1 kez sol femoral vene), en küçük kılıf ise 4 Fr'di (sağ femoral artere 4, sağ femoral vene 2, sol femoral artere 2 kez). Ortalama işlem süresi 44 (30-50) dakikaydı.

Toplam 106 femoral ven ve arter Doppler ultrasonografi incelemesi yapıldı. VSD tanısıyla takip edilen ve basınç ve saturasyon ölçümü için anjiyografi yapılan yapılan 18 aylık erkek hastada sağ inguinalde hematoma belirlendi. Anjiyografiden sonra geçen süre 3 aydı, izleminde kendiliğinden düzeldi.

Sonuç: Gelişen teknoloji ile daha küçük çaplı kılıf ve taşıyıcı sistem geliştirilmesi, işlem sırasında ve sonrasında iyi anti-koagülasyon sağlanması, işlem süresinin kısa tutulması ile eskiye oranla komplikasyon riski azalmıştır.

Anahtar kelimeler: femoral, çocuk, komplikasyon, kateter

ABSTRACT

Objective: We aimed to find out the incidence of vascular complications, possible risk factors of having complication in the patients who had femoral access for cardiac catheterization. We planned to take precautions and decrease complication incidence.

Methods: One hundred and six patients who had catheterization in our center between 2011, and 2015 were included in the study. Age, weight, type of procedure, sheath size, duration after last angiography, complications, additional health problems of patients were recorded. Bilateral external iliac, femoral artery and veins were visualized with Doppler ultrasonography.

Results: Median ages of 45 boys, and 42 girls included in the study were 21, and 42 months, respectively. Median bodyweights of boys and girls during angiography was 10 kg and 13.5 kg. Median time period after the last angiography was 28.5 months. Most commonly vessel that femoral sheath was inserted into right femoral vein, while femoral artery the least used vessel. Most commonly 5 French (Fr) sheath was used. Smallest sheath was 4 Fr, and the largest one was 10 Fr. Median duration of procedures was 44 minutes.

Doppler ultrasonography of total of 106 patients was performed. Inguinal hematoma was detected 3 months after angiography in an 18 month-old boy who had VSD. It was resolved spontaneously during his follow-up.

Conclusion: As technology improves; smaller sized sheaths and delivery catheters were brought to the market. Complication risks were decreased by providing better anti-coagulation and decreasing duration of the procedure.

Keywords: femoral, children, complication, catheter

Alındığı tarih: 12.05.2017

Kabul tarihi: 19.05.2017

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Özge Pamukçu, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Bölümü, Melikgazi, Kayseri
e-mail: ozgepamukcu2002@yahoo.com

GİRİŞ

Çocuklarda görülen doğumsal kalp hastalıklarında hem tanı hem de tedavi amaçlı kalp kateterizasyonu yapılmaktadır. Günümüzde girişimsel işlem yapılma sıklığı giderek artmakta, bu da beraberinde gelişen komplikasyon oranlarını arttırmaktadır. Kateterizasyona bağlı görülen en sık kullanılan bölge femoral damarlar olması nedeniyle en sık komplikasyon femoral damar girişimine bağlı olan komplikasyonlardır ⁽¹⁾. Buradan yola çıkarak biz bu çalışmayla geçmişte kardiyak kateterizasyon için femoral bölgeden ponksiyon yaptığımız hastalarda vasküler komplikasyon sıklığını ölçmeyi, olası risk faktörlerini belirlemeyi ve gelecekte bunlara karşı tedbirler alarak komplikasyon sıklığını azaltmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bölümümüzde 2011-2015 yılları arasında anjiyografi yapılan 106 hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya katılan hastaların aileleri bilgilendirilerek ebeveynlerinden onam alınmıştır. Üniversitemize ait Etik Kuruldan onay alınarak çalışmaya başlanılmıştır. Hastaların yaşı, kilosu, prosedür tipi, süresi, kullanılan kılıf boyutu, femoral ponksiyondan sonra geçen süre, kateterizasyon sayısı, işlem sırasında karşılaşılan komplikasyon, hastanın ek sağlık sorunları hasta dosyalarından geriye dönük olarak kaydedildi.

Kateterizasyon öncesi yapılan rutin kan sayımı, PT, APTT, INR değerlerinde bozukluk saptanan, altta yatan vaskülit gibi bir damar hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Bütün hastalar işlem sırasında heparinize edildi. İşlem sırasında yalnızca venöz yol kullanılmış ise 50 IU/kg, arteriyel yol kullanıldıysa 100 IU/kg, cihaz ile perkütan kapama işlemi (ASD, VSD) yapıldıysa 100 IU/kg heparin kullanıldı. İşlem süresi 60 dk.'yı geçtiğinde aktive pıhtılaşma zamanı (ACT) çalışılarak ek doz heparin kullanıldı. Perkütan olarak ASD ve VSD'nin cihaz ile kapatılması planlandığında işlem-den 24 saat önce aspirin antikoagülan dozda başlandı ve işlem-den 6 ay sonrasına kadar devam edildi. Tüm hastalara işlem öncesi ampicilin/sulbaktam ile enfektif endokardit profilaksisi yapıldı. Girişimsel işlem,

balon, stent veya cihaz implantasyonu vb. her zaman bir kılıf içerisinde ilerletilerek yerleştirildi, hiçbir zaman doğrudan arter veya venden çıplak şekilde gönderilmedi. Tanısal anjiyografi işlemleri için femoral artere 4F kılıf, femoral vene 5F kılıf yerleştirilerek yapıldı. Girişimsel işlemlerde kılıf çapına kullanılacak balon, stent veya cihaz çapına göre karar verildi.

Femoral vasküler girişim sonrası girişim yapılan yere işlem tek taraflı yapılmışsa bir, iki taraflı yapılmışsa iki kişi tarafından manuel bası uygulandı. Komplikasyon gelişmeyen hastalar, bir günlük servis izlemi sonrası taburcu edildi.

Her hastanın bilateral eksternal iliak, yüzeysel femoral arter ve venleri tek bir uzman radyolog tarafından GE Logiq S7 ultrason cihazı ile 5-7 MHz Lineer transdüser kullanılarak görüntülendi ve Doppler ultrason çalışması yapılarak akım paternleri işlem-den sonraki gün, 1., 3. ve 6. aylarında değerlendirildi. Fizik muayenede alt ekstremitelerde nabız alınamayan, ekstremitesinde renk ve ısı değişikliği olan hastalara aynı gün, diğerlerine rutin kontrolleri esnasında radyolojik değerlendirme yapıldı.

Arteriyel tromboz gelişen hastalarda etiyolojiye yönelik: protrombin mutasyonu, anti-trombin III, Faktör V Leiden mutasyonu, Faktör VIII protein C, protein S düzeyleri çalışıldı.

İstatistiksel Değerlendirme:

Elde edilen veriler ortanca (median) range aralığı olarak gösterildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda sürekli değişkenler için Student-t testi, kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 45'i (%42,5) erkek, 61'i (%57,5) kız olmak üzere toplam 106 hasta dahil edildi. Erkeklerin ortanca yaşı 21 (6-69), kızların 42 (5,75-72) aydı. Anjiyografi sırasındaki hastaların vücut ağırlığı, erkeklerde 10 kg (6,35-15,5), kızlarda 13,5 kg (6,8-18,8)'dı. Son anjiyografiden sonra geçen ortanca süre 28,5 (7,75-60,25) aydı.

İşlemlerden 57'si girişimsel (%54) girişimsel,

49'u tanısal (%46) anjiyografiydi. Dört kez anjiyografi olan hasta sayısı 2, üç ve iki kez olan 9 ve bir kez olan hasta sayısı seksen altıydı. Yapılan anjiyografinin türü ve cinsiyete göre dağılımı tabloda gösterildi (Tablo 1). Anjiyografide kılıfın en sık yerleştirildiği damar sağ femoral ven iken (76 kez, %41,9), en az kullanılan damar ise sol femoral arterdi (22 kez, %12,1). Sağ femoral artere 56 (%30,9), sol femoral vene ise 27 kez (%14,9) girildi. En sık kullanılan kılıf 5 French (122, %67) çapında, kullanılan en büyük kılıf 10Fr (3 kez sağ femoral vene, 1 kez sol femoral vene), en küçük kılıf ise 4 Fr'di (sağ femoral artere 4, sağ femoral vene 2, sol femoral artere 2 kez). Ortalama işlem süresi 44 (30-50) dk.'ydı.

Tablo 1. Yapılan anjiyografinin türü ve cinsiyete göre dağılımı.

Tanımlar	Erkek	Kız	P değeri
ASD kapama	4 (8,8)	10 (16,3)	
VSD kapama	0	5 (8,1)	
PDA kapama	8 (17,7)	10 (16,3)	
Diğer Girişimsel İşlemler	10 (22,2)	10 (16,3)	0,208
Kateterizasyon, Çalışma	23 (51,1)	26 (42,6)	
Toplam	45 (100)	61 (100)	

On hastada (%9,2) anjiyografiden hemen sonra arteriyel nabızların az alınıyor veya hiç alınamıyordu. Bu hastaların Doppler incelemesinde yalnızca 2 hastada arteriyel trombus izlendi, diğer hastalar normaldi. Bu hastaların 2'sinde de 5F kılıf kullanılmıştı. Arteriyel tromboz gelişen hastalarda etiyolojiye yönelik: protrombin mutasyonu, anti-trombin III, Faktör V Leiden mutasyonu, Faktör VIII protein C, protein S düzeyleri çalışıldı, ancak herhangi bir patolojiye rastlanılmadı. Bu iki hastadan birinde Down sendromu ve hipotiroidi mevcuttu. Yalnızca heparin infüzyonu sonrasında ekstremiteler arasında ısı farkı kayboldu, nabızlar alınabildi. Hiçbir hastaya doku plazminojen aktivatörü (t-PA) veya streptokinaz verme gereksinimi olmadı. Hiçbir hastada psödoanevrizma, arterovenöz fistül, venöz trombus saptanmadı. Giriş yerinde hematoma 3 hastada belirlendi. VSD tanısıyla takip edilen ve basınç ve saturasyon ölçümü için anjiyografi yapılan yapılan 18 aylık erkek hastada sağ inguinalde hematoma belirlendi. Anjiyografiden sonra geçen süre 3 aydı, izleminde kendiliğinden düzeldi.

TARTIŞMA

Femoral damar ponksiyonu anjiyografide en sık tercih edilen girişim bölgesidir. Femoral yolun kullanılmasının bazı avantajları vardır. Büyük bir damar olması nedeniyle ekstremitede iskemi görülme oranı düşüktür. Seyri düz olması nedeniyle manüplasyonu daha kolaydır. Büyük çaplı kateterleri kullanabilmesine izin verir. Yineleyen girişimlere olanak tanır. Ancak anjiyografide transfemoral yolun kullanılmasının birtakım riskleri de mevcuttur. İşlem palpasyonla hissedilerek kör olarak yapılmakta bu da direkt damarın görüntülenememesi, anatomik varyasyonlar nedeniyle işlemi riskli hale getirmektedir. Hematom, arteriovenöz fistüller, retroperitoneal kanama ve psödo anevrizma, tromboz, diseksiyon en sık görülen vasküler komplikasyonlardır ⁽²⁻⁴⁾. Ayrıca işleme bağlı femoral sinir yaralanması, infeksiyon da görülebilir. Giriş bölgesi komplikasyonları hastanede kalış süresini uzatmakta, maliyeti yükseltmekte ve erken, geç dönemde morbidite ve mortalite artışına neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda, artan kalp kateterizasyon sayısına rağmen, akut komplikasyon sıklığı erişkinlerde 1/1000'in altındadır. Dencker ve ark. ⁽⁵⁾ yaptığı 23870 erişkin hastanın yer aldığı geniş bir çalışmada, majör vasküler komplikasyon oranı %0,54 saptanmıştır. Çocuklarda çocuklarda kateterizasyon sonrası lokal vasküler komplikasyon oranı %2-8.8 oranında bildirilmektedir ⁽⁶⁾. Eskişehir'de Uçar ve ark. ⁽⁷⁾ yaptığı bir çalışmada, komplikasyon sıklığı %3,9 (%2,8 tromboz, %1,1 diseksiyon ve tromboz) olarak saptamışlardır. Hastaların %42,8'sinde ana femoral arterde komplikasyon bildirilmiştir. Çalışmamızda da, 10 hastada anjiyografiden hemen sonra arteriyel nabızların az alınıyor veya hiç alınamıyordu. Bu hastaların Doppler incelemesinde yalnızca 2 hastada arteriyel trombus izlendi, diğer hastalar normaldi.

Kateterizasyonda vasküler giriş yerine bağlı komplikasyon gelişmesinde bazı faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Bunlardan birisi, uygun teknikle girişim yapılmasıdır. Bazı anatomik belirteçler (anterior superior iliac spine, pubic tuberosite gibi) kullanılarak femoral arteri palpe ederek inguinal deri katlantısının üzerinden veya hemen altından

yapılmalıdır.

Ancak hipotansiyon, obezite, koarktasyon, vaskülit ya da daha önce yineleyen anjiyografi yapılması gibi bazı durumlarda nabızların palpasyonu zorlaşmakta, vasküler komplikasyon riski artmaktadır. Bir başka sorun, yenidoğan ve prematürelerde damar çapları çok ince olmasıdır. Damar inceldikçe komplikasyon görülme oranı artar ⁽⁸⁾. Kateterizasyon için uygun damarı ve malzemeyi kullanmak, işlem sonrası da iyi bir hemostaz sağlamak gerekir. Günümüzde birçok merkez femoral damara ultrason kılavuzluğunda giriş yapmaya başlamıştır ^(9,10).

Geçmişte pediatrik yaş grubunda yapılan çalışmalarda, düşük vücut ağırlığı, komplike kardiyak hastalık varlığı, erken yaş, polisitemi, dehidratasyon, prosedür süresinin uzun olmasının anjiyografi sonrası komplikasyon riskini artırdığı belirlenmiştir ^(11,12). Ayrıca hastada tromboza yatkınlık oluşturan risk faktörlerinin olması, Down sendromu ve malnutrisyon varlığı da diğer önemli risk faktörleridir ⁽¹³⁻¹⁶⁾.

Geç dönemde görülen komplikasyonlar ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır. Mevcut çalışmamızda, 106 hastanın yalnızca birinde 3. ayda inguinal hematom izlendi ve takibinde hematom kendiliğinden kayboldu. Çalışmamızda emboli, enfeksiyon, psödoanevrizma, arteriyovenöz fistül saptanmamıştır. Bu nedenle femoral vasküler girişim pediatrik popülasyonda güvenli bir yöntem gibi gözükmektedir.

Doppler ultrasonografi, ucuzluğu, uygulama kolaylığı gibi nedenlerle bu popülasyonda, sensitivitesi düşük olmasına rağmen, iyi bir tarama aracı olabilir.

Anjiyografi yapılan hastalar kontrollerinde lokal ve genel komplikasyonlar açısından yakından takip edilmelidir. Kateterizasyon sonrası komplikasyonları azaltmak için uygun bir teknikte aç ve derinliği ayarlayarak uygun giriş yerini, uygun malzeme kullanılarak girilmesi girişim sonrasında belli bir kuvvet ve sürede basılı tutulması gibi yöntemler komplikasyon sıklığını azaltmaktadır. Hastalarda erken dönemde komplikasyon saptanması halinde antitrombotik ve fibrinolitik ajanlarla tedavi edilmesi cerrahiye gitmeden sekelsiz iyileşmesine olanak tanımaktadır.

SONUÇ

Sonuç olarak, gelişen teknoloji ile daha küçük çaplı kılıf ve taşıyıcı sistem geliştirilmesi, işlem sırasında ve sonrasında iyi anti-koagülasyon sağlanması, işlem süresinin kısa tutulması ile eskiye oranla komplikasyon riski azalmıştır.

KAYNAKLAR

1. Yilmazer MM, Ustyol A, Güven B, Oner T, Demirpençe S, Doksöz O et al. Complications of cardiac catheterization in pediatric patients: a single center experience. *Turk J Pediatr* 2012;54(5):478-85.
2. Brueck M, Bandorski D, Kramer W, Wiecek M, Höltnen R, Tillmanns H. A randomized comparison of transradial versus transfemoral approach for coronary angiography and angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2(11):1047-54. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2009.07.016>
3. Kugelmass AD, Cohen DJ, Brown PP, Simon AW, Becker ER, Culler SD. Hospital resources consumed in treating complications associated with percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2006;97:322-7. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.08.047>
4. Fruhwirth J, Pascher O, Hauser H, Aman W. Local vascular complications after iatrogenic femoral artery puncture. *Wien Klin Wochenschr* 1996;108(7):196-200.
5. Dencker D, Pedersen F, Engström T, Køber L, Højberg S, Michael B et al. Major femoral vascular access complications after coronary diagnostic and interventional procedures: A Danish register study. *International Journal of Cardiology* 2016;202:604-608. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.09.018>
6. Ceviz M, Yekeler İ, Ateş A, ve ark. Kardiyak Kateterizasyona Bağlı Damar Yaralanmaları. *AÜTD* 1996;28:308-10.
7. Uçar B, Kılıç Z, Karataş Z. Kalp. Kateterizasyonu yapılan çocuklarda kateter giriş yerine ait vasküler komplikasyonlar. *Turkish J Pediatr Dis* 2012;6(1):23-30.
8. Küçükarslan N, Öz BS, Özal E, ve ark. Pediatrik yaş grubunda uygulanan kardiyak kateterizasyonun vasküler komplikasyonları ve morbidite üzerine etkisi. *Damar Cer Derg* 2004;13(1):5-10.
9. Kulkarni S, Naidu R. Vascular ultrasound imaging to study immediate post catheterization vascular complications in children. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;68(3):450-5. <https://doi.org/10.1002/ccd.20884>
10. Kocis KC, Snider AR, Vermilion RP, Beekman RH. 2 Dimensional and Doppler ultrasound evaluation of femoral arteries in infants after cardiac-catheterization. *Am J Cardiol* 1995;75(8):642-5.
11. Huang YC, Chang JS, Lai YC, Li PC. Importance of prevention and early intervention of adverse events in pediatric cardiac catheterization: a review of three years of experience. *Pediatr Neonatol* 2009;50(6):280-6. [https://doi.org/10.1016/S1875-9572\(09\)60078-4](https://doi.org/10.1016/S1875-9572(09)60078-4)
12. Mehta R, Lee K, Chaturvedi R, Benson L. Complications of pediatric cardiac catheterization: A review in the current era. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;72(2):278-85. <https://doi.org/10.1002/ccd.21580>
13. Brus F, Witsenburg M, Hofhuis WJ, Hazelzet JA, Hess J.

- Streptokinase treatment for femoral artery thrombosis after arterial cardiac catheterisation in infants and children. *Br Heart J* 1990;63(5):291-4.
<https://doi.org/10.1136/hrt.63.5.291>
14. Vila-Herrero E, Padilla-Parrado F, Vega-Pérez J, García-Casares N, Heras-Pérez JA, Romero-Acebal M. Moya-moya syndrome and arterial dysplasia associated to Down syndrome. *Rev Neurol* 2004;39(10):943-5.
15. Celkan T, Özkan A, Apak H, Kuruoglu S, Yüksel L, Yıldız İ. Increased factor VIII activity and dural sinus thrombosis. *Medical and Pediatric Oncology* 2002;39(1):70-2.
<https://doi.org/10.1002/mpo.1368>
16. Mulder R, van Schouwenburg IM, Mahmoodi BK, Veeger NJ, Mulder AB, Middeldorp S, et al. Associations between high factor VIII and low free protein S levels with traditional arterial thrombotic risk factors and their risk on arterial thrombosis: Results from a retrospective family cohort study. *Thromb Res* 2010;126(4):249-54.
<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2010.07.013>

Üst ektremite yerleşimli Alveolar Soft Part Sarkom: Olgu sunumu ve literatür gözden geçirilmesi

Alveolar Soft Part Sarcoma located at the upper extremity: A case report and review of the literature

Bahattin ERDOĞAN¹, Yusuf ÖZÇELİKÖRS², Kısmet ÇİVİ ÇETİN³

¹Eskişehir Devlet Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı, Eskişehir

²Eskişehir Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Servisi, Eskişehir

³Yunussemre Devlet Hastanesi Patoloji Laboratuvarı

ÖZ

Alveolar Soft Part Sarkoma, karakteristik histolojik özellikleri olan, tipik olarak çocuk ve adolesanlarda izlenen, kötü prognozlu, nadir görülen bir yumuşak doku tümörüdür. Bu tümörler sıklıkla alt ekstremité ve gövdenin derin yumuşak dokularında gelişim gösterirler. Her ne kadar yavaş bir klinik seyir izlense de geç metastazları ile kötü bir prognoza sahiptirler. On altı yaşında kız çocuğu sol kolunda şişlik ve ağrı yakınması ile başvurdu. Deltoid ve biceps braki lateralis kasları arasında gelişmiş tümöral gelişime cerrahi rezeksiyon uygulandı. Histopatolojik olarak, vaskulerize fibröz septalar ile ayrılmış, geniş eozinofilik/berrak sitoplazmalı poligonal biçimli hücrelerin kümelenmeler ve alveol benzeri yapılar oluşturduğu neoplastik gelişim izlendi. Tümöral hücrelerde MyoD1 ve CD10 immünohistokimyasal boyamaları pozitif ve diastaz rezistan PAS pozitif sitoplazmik cisimcikler görüldü. Olgumuz seyrek görülmüş ve beklenmeyen lokalizasyonu nedeni ile histopatolojik ve immünohistokimyasal özellikleri ile sunulmuş ve literatür gözden geçirilmiştir. ASPS tanısı; klinik, morfolojik, arşitektürel bulguların yanı sıra immünohistokimyasal bulguların birlikte yorumlanması ile olasıdır.

Anahtar kelimeler: Alveolar soft part sarkom, immünohistokimya, ayırıcı tanı

ABSTRACT

Alveolar Soft Part Sarcoma is a rare soft tissue tumor with characteristic histological features, typically seen in children and adolescents, with bad prognosis. These tumors often develop in the deep soft tissues of the lower extremities and body. Although they have a slow clinical course, they have a bad prognosis with late metastases. A 16-year-old girl applied with a complaint of swelling and pain in her left arm. Surgical resection was performed on advanced tumor growth between deltoid and biceps brachio-lateral muscles. Neoplastic development which polygonal cells with wide eosinophilic / clear cytoplasm were separated histopathologically by vascularized fibrous septa in clusters and alveolar like structures, is observed. MyoD1 and CD10 immunohistochemical stains were positive for tumor cells and diastase resistant PAS-positive cytoplasmic substances were observed in tumor cells. Our case was presented due to rare occurrence and unexpected localization with its histopathological and immunohistochemical characteristics and literature review conducted on this subject. Establishment of diagnosis of ASPS is possible by interpretation of immunohistochemical findings together with clinical, morphological and architectural findings.

Key words: Alveolar soft part sarcoma, immunohistochemistry, differential diagnosis

Alındığı tarih: 25.02.2017

Kabul tarihi: 13.03.2017

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Bahattin Erdoğan,
Yenidoğan Mah. Şehit Serkan Özyayın Sok. No:1,
26060-Eskişehir

e-mail: bhtrndgn@gmail.com

GİRİŞ

Alveolar soft part sarkoma (ASPS), özellikle

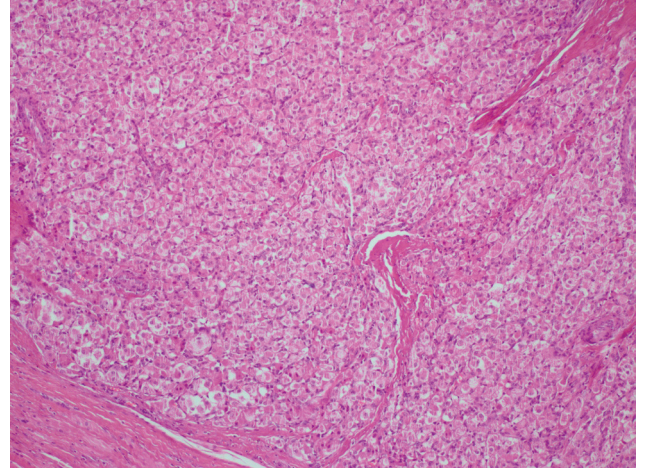
çocuklarda ve genç erişkinlerde ender görülen bir yumuşak doku sarkomudur. Özgün histolojik yapısı ve iyi karakterize edilmiş genetik translokasyonuna

rağmen, tümörün patogenezi halen tam olarak açıklanamamıştır. ASPS, 1952 yılında Christopherson ve ark.⁽¹⁾ tarafından ayrı bir antite olarak tanımlanmıştır. ASPS’da santral kohezyondan yoksun, poligonal yapıdaki tümöral hücre toplulukları psödoalveolar yapılar oluştururlar ve tümöral hücrelerde PAS pozitif diastaz rezistan intrasitoplazmik granüller/çubuk benzeri kristallerin görülmesi karakteristiktir^(2,3).

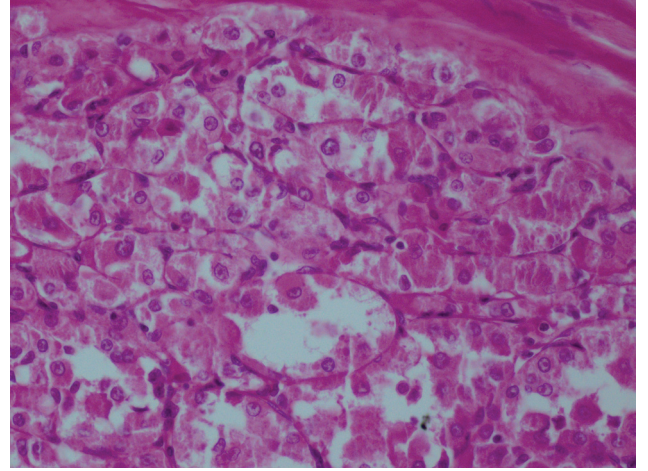
Tüm yumuşak doku sarkomlarının %0,5-1’ini^(4,5), pediatrik olgularda yumuşak doku sarkomlarının %0,8-1,8’ini oluştururlar^(6,7). Sıklıkla alt ekstremitelerde, baş-boyun bölgesinde yerleşimli olmakla birlikte; uterus, vajina, retroperiton, gastrointestinal sistem, mesane, meme, mide ve kemik gibi vücudun herhangi bir lokalizasyonunda gelişim gösterebilirler. Genelde yumuşak kıvamlı, ağrısız, yavaş büyüme gösteren, yuvarlak-lobüle kitlesel lezyonlardır⁽²⁻⁹⁾. Ultrastrüktürel olarak monocarboxylate transporter 1 ve CD147 içeren, intrasitoplazmik rhamboid çubuk şeklinde kristaller izlenir. Moleküler sitogenetik çalışmalar ASPS’larda, X kromozomu ve 17 no.lu kromozom arasında dengesiz bir translokasyon t(X;17) (p11;25) ile karakterize edilir^(8,9). ASPS’nin tedavisinde lezyonun tam olarak cerrahi rezeksiyonu esastır. Kemoterapi ve radyoterapi kombine kullanılmakla birlikte etkinliği tartışmalıdır^(4,8).

OLGU SUNUMU

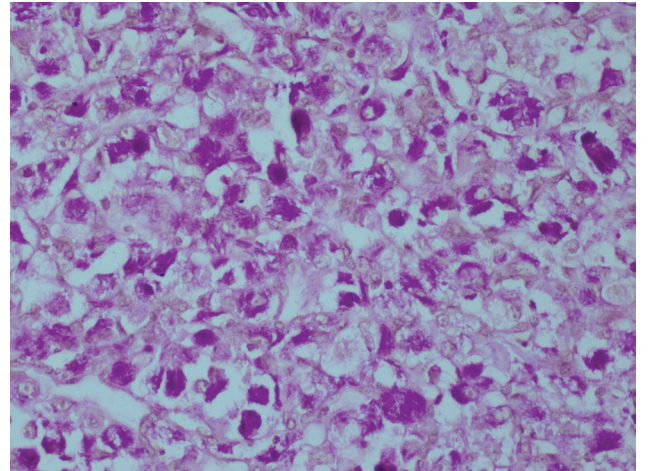
On altı yaşında kız çocuğu, sol kol 1/3 üst kısımda, yaklaşık iki aydır fark edilen ağrısız şişlik yakınmasıyla başvurdu. Yapılan muayenede bu bölgede 2 cm çapında, derin yerleşimli, yumuşak elastiki kıvamlı, semi-mobil kitlesel lezyon saptandı. Total eksize edilen kitlenin makroskopik incelenmesinde; 2 cm çapında, kapsülsüz, pembe-sarı renkli, yer yer kanamalı sahalar içeren solid nodüler yapıda lezyon görüldü. Mikroskopik olarak, vasküler yapıdan zengin fibrokollagen bir zeminde, ince duvarlı vasküler kanallar ile ayrılmış, alveol benzeri yapıların da dikkati çektiği, atipik hücre adalarından oluşmuş tümöral gelişim izlendi (Resim 1). Tümöral hücreler, genelde geniş eozinofilik granüler, bir kısmı ise ber-



Resim 1. (H&Ex200): Mikrovasküler yapılardan zengin, fibröz bir stroma içerisinde, solit ve alveolar yapılardan oluşan tümöral gelişim izlenmektedir.

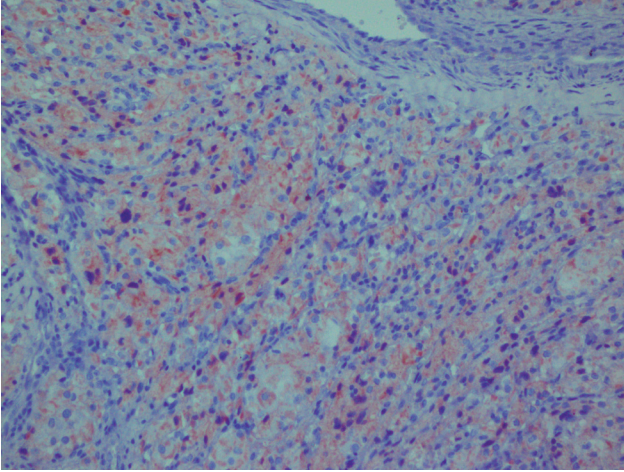


Resim 2. (H&Ex400): Geniş sitoplazmalı, bir kısmının nüveciği belirgin, pleomorfik yapıda tümöral hücreler alveol benzeri yapılar oluşturmuştur.



Resim 3. (PASx400): PAS pozitif diastaza dirençli intrasitoplazmik çubuk şeklinde kristaloidler.

rak sitoplazmalı olup, santral yerleşimli, eozinofilik nüvecikleri belirginleşmiş ve veziküle nüveye sahiptirler (Resim 2). Hücre sitoplazmalarında PAS pozitif diastaz rezistans ince granüler materyal ve çomak benzeri yapılar izlendi (Resim 3). İmmünohistokimyasal boyamalarda, MyoD1 sitoplazmik pozitif (Resim 4), CD10 fokal sahalarda pozitif, aktin, desmin, S 100, pankeratin, EMA, CK7, CK20, CEA, Vimentin ve inhibin boyama sonuçları negatif olarak değerlendirildi.



Resim 4. (MyoD1 x200): İntrasitoplazmik pozitif boyanma izlenmektedir.

TARTIŞMA

ASPS son derece nadir tümörlerdendir. Tüm yumuşak doku tümörlerinin yaklaşık olarak %0,5-1'ini ^(3,4), pediatrik olgularda ise yumuşak doku sarkomlarının %0,8-1,8'ini ^(6,7), pediatrik rabdomiyosarkom dışı olguların ise %5'ini oluştururlar ⁽⁵⁾. ASPS'lar hakkında yayınlanmış raporların çoğunluğu olgu sunumları ve küçük serilerden ibarettir. ASPS olguları çoğunlukla genç adult ve ergenlerde görülür. Gözlemcilerin bildirdiği tanı alan olgularda görülme yaşı 3-75 arasında değişmektedir, ortalama yaş 22-27'dir ve bu olguların %51-65'i kadındır ^(2,4,8,11). Çocuk ve gençlerde en sık baş ve boyun bölgesinde saptanırlar. Yetişkinlerde ise sıklıkla ekstremiteler, gövde, baş-boyun ve retroperitonda kas ve yumuşak dokularda izlenmekle birlikte, kemik, uterus, vajina, gastrointestinal sistem, retroperiton, meme, pulmo-

ner venler, orbita gibi lokalizasyonlarda da bildirilmiştir ^(2,4,9-11).

Tipik olarak ağrısız, yavaş büyüyen, yumuşak doku kitlesi şeklinde bulgu verirler. Nadiren tümörün lokalizasyonuna bağlı olarak fonksiyonel bozukluğa neden olabilirler. Tümörün zengin vasküler yapısı nedeniyle uzak metastaz oranı yüksektir. Yayılımlarını tipik olarak hematogen yolla yaparlar, bölgesel lenf nodu yayılım oranı %2 olarak rapor edilmiştir ⁽⁴⁾. Hastaların yaklaşık %20'sinde tanı sırasında, tedavi almış hastaların takibinde ise yaklaşık %80'ninde, daha fazla akciğerlere olmak üzere merkezi sinir sistemi, kemik, karaciğer ve nadiren de meme gibi başka bölgelere metastaz bildirilmektedir ^(2,3,8-11). ASPS kötü prognozlu olarak kabul edilmekle birlikte, literatürlerde prognostik faktörler ile ilgili az sayıda bilgi mevcuttur. Lieberman ve ark. ⁽¹¹⁾ 2-yıl, 5-yıl, 10-yıl ve 20-yıllık sağkalım oranlarını %87, %62, %43 ve %18 olarak bildirmişlerdir. Benzer bir şekilde Ogoşe A. ve ark. ⁽⁸⁾ tarafından 5,10 ve 15 yıllık yıllık sağ kalım oranlarını %56, 23 ve 15 olarak rapor edilmiştir. Literatürde prognozu belirleyici faktörler olarak 5 cm üzerindeki primer tümör çapı, çocukluk çağı dışındaki yaş dönemi, baş-boyun bölgesi dışı anatomik lokalizasyonu, AJCC stage ve cerrahi rezeksiyon sonrasında cerrahi sınır pozitifliği üzerinde durulmaktadır ^(4,7-11).

ASPS etyopatogenezi tartışmalıdır. Radyoterapi sonrası gelişen olgular bildirilmekle birlikte, etiolojisi bilinmemektedir. İlk araştırmacılar granüler hücreli tümörlere benzerliği nedeniyle, hücre kökeninin Scwann hücrelerinin olabileceğini düşünmüşlerdir. Paragangliomalar ile ilişkili olabileceği, myogenin ve MyoD1 gibi çizgili kas diferansiasyonunun erken döneminde ekspresse edilen proteinler gibi çeşitli belirleyicilerin kullanılması ile myogenik orijini ileri süren çalışmalar yanında negatif yönde sonuçlanan çalışmalarda bildirilmiş olmakla birlikte, hücre kökeni ve gelişim mekanizması bilinmemektedir ^(6,9,10). Günümüzde ASPS'lar "belirsiz tip malign yumuşak doku tümörleri" kapsamında kategorize edilir.

Moleküler sitogenetik çalışmalar ASPS'larda, X kromozomu ve 17 no.lu kromozom arasında dengesiz

bir translokasyon t(X;17) (p11;25) ile karakterize edilir ^(8,9).

Patolojik makroskopik değerlendirmede tümör, gri-sarı renkte, değişen sertlikte kıvrılgan olabilmektedir. Tipik olarak iyi sınırlıdır, ancak kapsül tanımlanamamıştır. Kesit yüzeyi genellikle hemoraji ve nekroz alanları ile beyazdan bronza, griden kırmızı renge değişen görünümündedir. Sıklıkla geniş kıvrıntılı damarlar ile çevrelenmiştir. Makroskopik olarak iyi sınırlı görülmekle birlikte, mikroskopik olarak komşu dokulara infiltratif olabilir. Tümör hücreleri fibröz trabeküller ile ayrılmış, yuvarlak ya da poligonal hücrelerden oluşmuş uniform görünümde hücre yuvalanmalarından oluşmuştur. Hücre yuvalanmalarının her biri diğerinden, ince duvarlı, tek katlı endotel ile döşeli, sinüzoidal vasküler kanallar ile ayrılmıştır. Dilate yapıdaki, ince duvarlı damarlar hemanjioperisitoma benzeri patern görünümünü verebilir. Tümör hücreler büyüklük bakımından küçük farklılıklar göstermekte olup, hücre sınırları ayırt edilir. Abundan granüler, eozinofilik bazen de vakuole sitoplazmalı, bir ya da daha fazla veziküler nükleusu ve küçük nükleolusları izlenir. Mitoz nadirdir. H&E kesitlerinde sıklıkla hücrelerde, eozinofilik kristaller ya da çomak benzeri inklizyonlar, silik bir şekilde izlenir. Karakteristik olarak PAS (Periodic Acid-Schiff) boyamasında intrasitoplazmik glikojen pozitifliği olguların hemen tamamında, PAS pozitif diastaza dirençli rhomboid ya da çomak benzeri yapılar olguların %80'inde izlenebilir. ASPS'da tümör parankimini oluşturan hücrelerin tipik olarak vimentin, kas spesifik aktin, desmin ile reaktif olduğu belirtilmiş

olsa da ⁽³⁾ farklı çalışmalarda nonspesifik bu antikörlerin değişen oranlarda (%30-50) immünoreaktif olabileceği bildirilmiştir ^(10,11), sitokeratin, EMA, nörofilamentler, GFAP, serotonin, sinaptofizin ile reaktif değildir. Nadiren S100 protein ve NSE ile pozitif boyanma gösterebilirler. Bazı araştırmacılar MyoD1 ile sitoplazmik boyanma rapor etmiştir. Myogenin genellikle negatiftir ^(3,10,11).

Ultrastrüktürel olarak tümör hücreleri, çok sayıda mitokondri, belirgin endoplazmik redikulum, glikojen ve iyi gelişmiş Golgi cisimciklerini içerirler. Rhomboid, rod benzeri ve spiküler kristallerin kafes benzeri görünümü karakteristiktir. Saçılmış halde elektorondens granüller izlenir ^(3,9-11).

ASPS'un ayırıcı tanısında, paraganglioma, renal hücreli karsinom, malign melanoma, hepatosellüler karsinom ve adrenal kortikal karsinomlar düşünülmelidir. Malign melanom ve renal hücreli karsinomun (primer/metastatik) histopatolojik görünimleri ASPS ile benzerdir, ancak bu tümörlerde PAS pozitif kristal materyaller izlenmez ve HMB45 ve EMA pozitifdir. EMA nadiren ASPS'larda rapor edilmiştir, ancak HMB45 pozitifliği rapor edilmemiştir. Hepatosellüler karsinomda tümör hücrelerin nüve-cikleri belirginleşmiş ve sıklıkla intranükleer psödo-inklüzyonlar içerirler. Safra pigmenti izlenebilir. Hep-Par1 (hepatocyte parafin 1) pozitifliği hepatosellüler karsinomda pozitifdir, ASPS'da rapor edilmemiştir. Adrenokortikal karsinomlarda tipik olarak nükleer hiperkromazi ve mitotik aktivite artışı izlenir. İnhibin, calretinin, synaptophysin ve melan-A ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. ASPS ve Renal hücreli kar-

Tablo 1. Alveolar Soft Part Sarkoma (ASPS) ayırıcı tanısında kullanılan immünohistokimyasal boyamalar.

	EMA	HMB-45	Melan-A	S100	Pankeratin	Heppar1
ASPS	- †	-	-	+/-	-	-
Paraganglioma	-	-	-/+	+	-/+	-/+
Melanoma	-	+	+	+	-	-/+
Granüler hücreli tümör	-	-	-	+	-	-
Renal hücreli karsinom	+	-	-	+/-	+	-
Hepatosellüler karsinom	+/-	-	-	-	+	+
Adrenal kortikal karsinom	-	-	+	-	-/+	-/+

Zarrin-K, Kim S. Kaye'nin (3) yayınından alıntı yapılmıştır. (†) Immünoreaktivite negatif olarak düşünülür, ancak %5-30 olguda pozitif olabileceği rapor edilmiştir. (+) olarak işaretlenen tüm belirteçler, test edilen olguların %78'inden fazlasında rapor edilmiştir.

sinomlar da intrasitoplazmik glikojen görülebilir, ancak paraganliomlar ve granüler hücreli tümörde görülmez. Ayrıca granüler hücreli tümörlerde, granüler olarak izlenen sitoplazma S100 ile kuvvetli pozitif reaksiyon verir ⁽³⁾ (Tablo 1).

Olgumuzda, vasküler yapıdan zengin fibrokollagen bir zeminde, ince duvarlı vasküler kanallar ile ayrılmış, alveol benzeri yapıların da dikkati çektiği, atipik hücre adalarından oluşmuş tümöral gelişim izlendi. Tümöral hücreler, genelde geniş eozinofilik granüler, bir kısmı ise berrak sitoplazmalı olup, santal yerleşimli, eozinofilik nüvecikleri belirginleşmiş veziküle nüveye sahipti. Hücre sitoplazmalarında PAS pozitif diastaz rezistans ince granüler materyal ve çomak benzeri yapılar izlendi. İmmünohistokimyasal boyamalarda; MyoD1 sitoplazmik pozitif, CD10 fokal sahalarda pozitif saptandı. Bu tümörlerde MyoD1 nükleer pozitiflik konfirme edilememiş olmakla birlikte, olgumuzda olduğu gibi sitoplazmik boyanma paterni bildirilen yayınlar mevcuttur ⁽¹³⁾. Gomez JA ve ark. ⁽¹³⁾ bu reaksiyonun belirlenememiş bir sitoplazmik antijene karşı çapraz reaksiyon olabileceğini düşünürler. Fokal sahalarda CD10 pozitif reaksiyonu beklenmeyen bir durumdur, ancak Nabirajan A ve ark. ⁽¹²⁾ akciğerde metastatik ASPS olgusunda CD10 pozitifliği tanımlamış ve renal hücreli karsinom ile ayırımına dikkat çekmişlerdir. Olgumuzda, Pankeratin, EMA negatifliği ve ultrasonografik olarak renal kitle saptanmaması üzerine renal hücreli karsinom ekarte edildi. ASPS’larda Vimentin ile %30-50 olguda reaktif olabileceği bildirilmektedir ⁽¹⁰⁾. Mevcut histomorfolojik, histokimyasal ve immünohistokimyasal bulguları ile olgu ASPS olarak yorumlandı. Nadir lokalizasyonu nedeniyle yayına değer bulundu.

Sonuç olarak, ASPS’a nadir görülen, on yıllardır edinilmiş klinik tecrübeye rağmen, hızla büyüyen ve tedavi edilmesi zor malignitedir. Karakteristik histopatolojik ve ultrastrüktürel bulgularına rağmen, histogenezisi tartışmalı ve davranışı belirsiz tümörlerdendir. ASPS’un tanısında morfolojik görünüm esas olmakla birlikte, immünohistokimya ve moleküler genetik araştırmalar kombine kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Christopherson VM, Foote FM, Stewart FW. Alveolar soft part sarcoma: structurally characteristic tumors of uncertain histogenesis. *Cancer* 1952;5:100-111 (abstr). [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(195201\)5:1<100::AID-CNCR2820050112>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/1097-0142(195201)5:1<100::AID-CNCR2820050112>3.0.CO;2-K)
2. Koichi O, Yasuo B, Hirokazu C, Akihiko Y, Noboru Y, et al. Alveolar Soft Part Sarcoma: A Single-Center 26-Patient Case Series and Review of the Literature. Hindawi Publishing Corporation Sarcoma Volume 2012, Article ID 909179, 6 pages.
3. Neda Zarrin-Khameh, Kim S. Kaye. Alveolar Soft Part Sarcoma. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2007;131(3):488-491.
4. Charles A. Portera, Viet Ho, Shreyaskumar R. Patel, Kelly K. and ark. Clinical course and patterns of metastasis in 70 patients treated at a single institution. *Cancer* 2001;91(3):585-591.
5. Ata KJ, Farsakh HN, Rjoop A, Matalka I, Rousan LA. Alveolar soft part sarcoma of the extremity: Case report and literature review. *World J Oncol* 2014;5(1):47-51.
6. Ordóñez NG, Mackay B. Alveolar soft-part sarcoma: A review of the pathology and histogenesis. *Ultrastruct Pathol* 1998;22:275-92 (abstr). <https://doi.org/10.3109/01913129809103349>
7. Günay C, Atalar H, Kaygusuz G, Yıldız Y, Sağlık Y. Ekstremiteler yerleşimli alveoler yumuşak doku sarkomu: Dört olgunun değerlendirilmesi. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2007;41(4):326-331.
8. Ogose A, Yazawa Y, Ueda T, Hotta T, Kawashima H ve ark. Alveolar soft part sarcoma in Japan: multi-institutional study of 57 patients from the Japanese Musculoskeletal Oncology Group. *Oncology* 2003;65(1):7-13. <https://doi.org/10.1159/000071199>
9. Mitton B, Federman N. Alveolar Soft Part Sarcoma: Molecular Pathogenesis and Implications for Novel Targeted Therapies. Sarcoma. Volume 2012 (2012), Article ID 428787, 9 p.
10. Folpe AL, Deyrup AT. Alveolar Soft-part sarcoma: a review and update. *J Clin Pathol* 2006;59:1127-1132. <https://doi.org/10.1136/jcp.2005.031120>
11. Lieberman PH, Brennan MF, Kimmel M, et al. Alveolar soft part sarcoma: Clinico-pathologic study of half a century. *Cancer* 1989;63:1-3. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19890101\)63:1<1::AID-CNCR2820630102>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19890101)63:1<1::AID-CNCR2820630102>3.0.CO;2-E)
12. Nambirajan A, Jain D, Malik P Avaras S, Mathur SR. Metastatic alveolar soft part sarcoma of the lung-a morphologic pitfall on cytology and aberrant CD10 expression on histology. *Diagn Cytopathol* 2016;44(3):250-4 (abstr). <https://doi.org/10.1002/dc.23416>
13. Gómez JA, Amin MB, Jae Y. Ro, Michael D, et al. Immunohistochemical profile of myogenin and MyoD1 does not support skeletal muscle lineage in alveolar soft part sarcoma. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 1999;123(6):503-507.

Onikomadezis ile seyreden ve küçük çaplı salgına yol açan bir atipik el-ayak-ağız hastalığı olgusu

A case with atypical hand-mouth-foot disease accompanying with onicomadesis and a small-scale outbreak

Bilge ALDEMİR KOCABAŞ¹, Adem KARBUZ¹, Neslihan DOĞULU², Tuğçe TURAL KARA¹, Gökalp BOLKENT², Ergin ÇİFTÇİ¹, Erdal İNCE¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

ÖZ

El-ayak-ağız hastalığı enterovirüslerden sıklıkla Coxsackievirus A16 ve enterovirüs 71'in neden olduğu bir hastalık olup, toplumda salgınlara yol açabilmektedir. Son zamanlarda klasik el-ayak-ağız hastalığından farklı özellikleri içeren bir atipik form tanımlanmıştır. Bu atipik formda klasik hastalıktan farklı olarak cilt lezyonlarının daha fazla dorsal yüzleri etkilemesi, gövde ve boyunda daha fazla yoğunlaşması, ülser ve büllöz formda olması, kabuklanma ile soyulmanın tipik olması ve onikomadezis ile sık birliktelik görülmektedir. Burada, ekzema herpetikum kliniği ile başvuran ve izlemde kısa sürede küçük bir salgına yol açan ve onikomadezis ile iyileşen 17 aylık bir atipik el-ayak-ağız hastalığı olgusu sunulmuştur. Bu olgu sunumu ile ekzema herpetikum ön tanısı ile izlenen ve herpesvirüs için yapılan viral testleri negatif saptanan özellikle 2 yaş altındaki olgularda ayrırcı tanıda atipik enteroviral hastalığın düşünülmesi vurgulanmak istenmiştir. Atipik hastalık bulgularının iyi bilinmesi gereksiz asiklovir kullanımının önüne geçebilir. Ayrıca koruyucu önlemlerin alınması ile nozokomiyal ve toplumsal salgınlara önlenmesi sağlanabilecektir.

Anahtar kelimeler: Atipik el-ayak-ağız hastalığı, enterovirüs, ekzema herpetikum, onikomadezis

ABSTRACT

Hand-mouth-foot disease is generally caused by Coxsackievirus A16 and Enterovirus 71, which are subtypes of enteroviruses, and it can lead to outbreaks in the people. Recently, an atypical form of disease has been described which consists of different characteristics from classical form. It differs from the classical form of disease with widespread distribution of vesiculobullous skin lesions on the trunk and neck, high rate of ulcerate and bullous formation, crusted and scabbed lesions and onychomadesis. Herein, we reported a 17-month-old child with atypical hand-foot-mouth disease. He was firstly diagnosed with eczema herpeticum, lead to a small outbreak, and healed with onicomadesis. We pointed out atypical enteroviral diseases in infants especially presented with eczema herpeticum and negative tests for herpesviruses. Unnecessary use of acyclovir could be avoided if atypical manifestations of disease are well known. Also, hospital and community outbreaks can be prevented by taking protective measures.

Keywords: Atypical hand-mouth-foot disease, enterovirus, eczema herpeticum, onikomadesis

Alındığı tarih: 10.01.2017

Kabul tarihi: 12.06.2017

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Bilge Aldemir-Kocabaş, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, 06590. Cebeci, Ankara
e-mail: drbaldemir@gmail.com

GİRİŞ

Enterovirüsler, picornaviridea ailesinden RNA virüsleri olup, salgınlara yol açabilen çeşitli klinik

durumlar ile seyredebilirler⁽¹⁻³⁾. İnsan enterovirüsleri kendi kendini sınırlayan, ateş, deri ve oral mukoza-larda lezyonlarla seyreden sendromlara yol açabilirler. Her yıl dünyada çoklu el-ayak-ağız hastalığı sal-

gınları görülmekte ve sıklıkla enterovirus tip 71 ve yine enterovirus cinsinde yer alan Cocksackievirus A16 serotipleri izole edilmektedir. Döküntü klasik olarak hafif yüksek ateş, bukkal mukoza ve dilde veziküller, el içi-ayak tabanlarında, bazen kalça ve genital bölgede kutanöz lezyonlar şeklinde seyretmektedir. Klasik el-ayak-ağız hastalığında bül ve kabuklanma tipik değildir. Avrupa ve Asya'da 2008'den beri, Amerika'da da 2011 yılından itibaren Cocksackievirus A6 nedeni febril, mukokutanöz sendrom tanımlanmıştır. 2011 yılından bu tarafa yaklaşık 150 atipik el-ayak-ağız hastalığı olgusu bildirilmiş ve çoğunda izole edilen enterovirüs serotipinin Cocksackievirus A6 olduğu görülmüştür ⁽¹⁻⁴⁾. Bu olguların %50'sinin atopi zemininde geliştiği ve yaşlarının 3 yaş altında olduğu dikkat çekmektedir. Tırnak matriksinin büyümesinin duraklaması anlamına gelen onikomadezis enterovirüsler için spesifik olmayıp diğer viral enfeksiyonlarda, nutrisyonel eksiklikler ve de kemoterapi alan hastalarda gelişebilir. El-ayak-ağız hastalığında onikomadezis ilk defa 2000 yılında bildirilmiş olup, Cocksackievirus A6'nın diğer serotiplere göre %30 daha fazla riskle etkilediği görülmüştür ^(1,2). Sunmuş olduğumuz 17 aylık erkek olgu ile atopi zemini olan, ağız çevresi ve tüm vücutta yaygın vezikülöbüllöz döküntü ile gelen olgularda ayırıcı tanıda atipik el-ayak-ağız hastalığı düşünülmesi gerektiği ve bu hastalığın bulaştırmacılık özelliğinin yüksek olması nedeniyle hastane personelinin dikkatli olması, maske ve eldiven kullanımının önemi vurgulanmaya çalışılmıştır.

OLGU

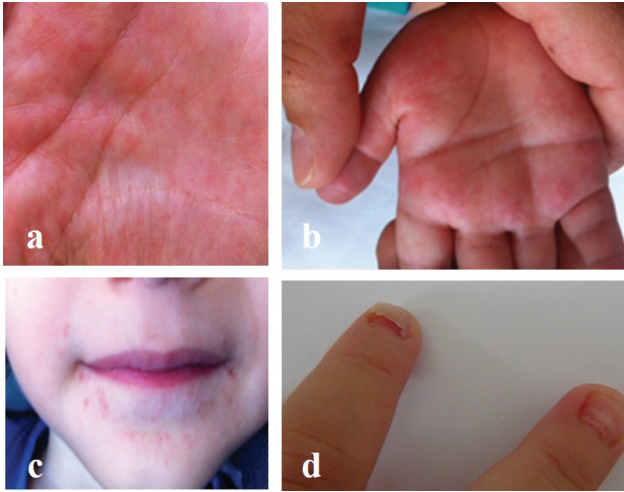
On yedi aylık erkek hasta, kliniğimize ateş, kusma ve vücutta 2 gün önce başlayan döküntü yakınmaları ile başvurdu. Döküntünün ilk gün sağ diz medial yüzde 3-4 adet, omuzlarda 3-5 adet olarak başladığı ve giderek artarak tüm vücutta yayıldığı öğrenildi. Dış merkezde reçete edilen antihistaminik tedaviye yanıt alınmaması ve lezyonlarda artış olması üzerine kliniğimize getirildi. Özgeçmiş ve soygeçmişte özellik yoktu. Fizik muayenesinde tüm persentilleri yaşa

göre normal sınırlarda, solunum sayısı: 40/dk., kan basıncı: 90/60 mmHg, vücut sıcaklığı 38°C idi. Orofarenks hiperemik, dil ve yanak mukozasında 2 adet aftöz lezyon mevcut, ağız çevresi, gövde, kol, bacak ve gluteal bölgede yaygın papüloveziküler döküntü dışında diğer sistem muayeneleri doğaldı (Resim 1a,b). Laboratuvar incelemesinde, hemoglobin düzeyi 11,7 g/dL, lökosit sayısı 11,000/mm³, trombosit sayısı 310,000/mm³, eritrosit sedimentasyon hızı 60 mm/saat, C-reaktif protein düzeyi 47,8 mg/L (0-5 mg/L), biyokimya parametreleri normal sınırlarda idi. Hasta ilk başvurusunda ekzema herpetikum ön tanısı ile kliniğimize yatırıldı. Damar yolu açılarak intravenöz asiklovir 30 mg/kg/gün ve idame mayi başlandı. Atopi açısından bakılan immunoglobulin E düzeyi yüksek (703 kU/L) ve mix besin paneli, fadyotop pozitif saptandı. İmmünolojik değerlendirme için bakılan lenfosit alt grupları ve immünoglobulin düzeyleri yaşa göre normal bulundu. Lezyon tabanı kazınarak değerlendirilen Tzanck testinde akantolitik ve multinükleer dev hücreye rastlanmadı. Herpes simplex virüs tip 1 ve 2 serolojisi negatif saptandı. Nazofarengeal aspirasyon sıvısında polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile solunum yolu virüsleri için bakılan incelemede, enterovirüs PCR pozitif bulundu. Hastanın izleminde yatışının 4. gününde annesinde subfebril ateş, avuç içi (Resim 1c) ve ayak tabanlarında (Resim 1d) makülopapüler lezyonlar ortaya çıktı. Yapılan orofarengeal incelemede uvula ve farenkste aftöz lezyonlar saptandı. Aynı lezyonlar ve farenjit bulguları hastayı değerlendiren hekim ve



Resim 1. Olgunun alt ekstremit (1a) ve ağız çevresindeki (1b) vezikülöpüstüler döküntüsü. Olgunun annesinde avuç içi (1c) ve ayak tabanında (1d) maküler ve püstüler döküntüsü.

oğlunda da 1 hafta ara ile gelişti. Hastadaki enterovirüs pozitifliği ve el-ayak-ağız lezyonları nedeniyle literatür taraması sırasında ekzema herpetikum ön tanısı ile değerlendirilen ve Cocksackievirus A6'ya bağlı atipik el-ayak-ağız hastalığı tanısı alan olgulara rastlandı. Böylece hastada atipik el-ayak-hastalığı tanısı konuldu. İzlemde hastanın ateşi geriledi, lezyonlar krutlanarak aktivitesini yitirdi ve solmaya başladı. Hastanın aldığı asiklovir tedavisi kesildi. Genel durumu iyi ve vital bulguları stabil olan hasta 7. günde taburcu edilerek ayaktan izleme alındı. İzlemde lezyonları tümüyle kayborduğu ve hastalığın 3. haftasında tüm el ve ayak parmaklarında onikomadezis geliştiği görüldü. Aynı şekilde hastanın annesi, aynı kliniğin görüldüğü hekim (Resim 2a) ve oğlunda (Resim 2b,c) da hastalık onikomadezis ile iyileşti (Resim 2d). Hastanın izleminde tüm bulguların tümüyle ortadan kayborduğu, yeni tırnak oluşumlarının tümüyle normal olarak büyüdüğü görüldü ve hasta izlemiden çıkarıldı.



Resim 2. Olguyu izleyen hekimin (2a) avuç içindeki maküler döküntüsü, oğlunun avuç içi (2b) ve ağız çevresindeki (2c) maküler ve veziküler döküntüsü, tırnaklarda onikomadesis (2d).

TARTIŞMA

El-ayak-ağız hastalığı, sık görülen bir enteroviral hastalık olup, sıklıkla yaz ve sonbahar aylarında ve 5 yaş altı çocuklarda salgın oluşturabilmektedir. En sık etken coxsackievirus A16 olup, diğer enterovirüsler ile de hastalık oluşabilmektedir ⁽¹⁻⁵⁾. En sık görülen

klinik bulgular; ateş, avuç içi ve ayak tabanlarında küçük veziküller ve oral mukoza ve dilde aftöz lezyonlardır. Bulaş solunum sekresyonları ile ve damlacık yolu ile olmaktadır. Bulaştırıcılık özelliği yüksek olduğundan bu olguların muayenesi sırasında temas önlemlerine dikkat edilmesi gerekir. Olgumuzu izleyen hekimin tekrarlayan muayeneler sırasında maske kullanmaması hem kendisinde hem de kendi oğluna hastalığın bulaşmasına neden olmuştur. Bu durum, hastane personelinin döküntülü hastaya yaklaşımında koruyucu önlemlerin önemini göstermektedir.

Sıklıkla coxsackievirus A6'nın neden olduğu bir atipik el-ayak-ağız hastalığı formu 2008 yılında Asya ve Avrupa'da, 2011 yılında ise Amerika'da tanımlanmıştır ^(2,3,5,6). Bu formda klasik forma göre cilt lezyonları daha belirgin olup, vezikülöbüllöz lezyonlar sıklıkla el ve ayak dorsal kesimlerinde, gövde ve boyunda daha belirgindir. Ağız çevresinde vezikülöbüllöz lezyonların fazla sayıda olması dikkat çekici bir bulgudur. Lezyonlar giderek ülser olmakta ve kabuklanmaktadır. Atopik dermatitli hastalarda lezyonlar ekzema herpetikuma benzer ve "eczema coxsacki-um" olarak adlandırılır. Literatürdeki atipik el-ayak-ağız hastalığı olguları incelendiğinde, yaklaşık %30 kadar olgunun başvuruda ekzema herpetikum düşünülerek asiklovir tedavisi aldığı görüldü ⁽²⁻⁷⁾. Bizim olgumuz da başlangıçta vezikülöbüllöz lezyonların yaygınlığı nedeni ile ekzema herpetikum düşünülerek asiklovir tedavisi aldı. Literatürdeki vakalar incelendiğinde atipik el-ayak-ağız hastalığı olgularında ağız çevresinde lezyonların yaygın olması enteroviral hastalık yönünde uyarıcı bir bulgu olarak vurgulandığı görülmektedir. Hastalık formlarının iyi bilinmesi ve ayırıcı tanısı fazladan tedavinin önüne geçmesi bakımından önemlidir.

Her iki formda da (klasik, atipik) hastalık kendisini sınırlayıcı niteliktedir ^(1,8). Lezyonlar skar bırakmadan iyileşmektedir. Proksimal tırnak kısmının tırnak yatağından ayrılması onikomadezis olarak adlandırılır ve tırnak matriksinde büyümenin duraklaması sonucu gelişir. Onikomadezis genellikle hastalığın 3.-8. haftalarında görülmekte ve atipik formda klasik forma göre daha fazla bildirilmektedir. Geçmişte oni-

komadezis enteroviral hastalık ile ilişkilendirilmiş olsa da yıllar içinde farklı klinik durumlarda da (kemoterapi, nutrisyonel eksiklik, diğer viral hastalıklar) onikomadezis gelişebildiği ve enteroviral hastalık için spesifik olmadığı anlaşılmıştır ^(2,3,6,7). Olgularımızın tümünde hastalık onikomadezis ile iyileşmiş ve sekel kalmamıştır.

Hastalık tanısı klinik bulgu varlığında vezikül sıvısında PCR ile enterovirüs saptanması ile konulmaktadır. PCR tekniği ile serotip tayini olası olmadığından enterovirüs için PCR pozitif örneklerde nükleotid sekans yöntemi ile serotip belirlenir ^(1,8). Olgumuzda tanı klinik bulgular ve solunum yolunda PCR ile enterovirüs gösterilerek konulmuş, ancak bu sıvısında inceleme ve serotip tayini yapılamamıştır. Ayrıca, indeks vaka göz önüne alınarak hastanın annesinde, hastayı izleyen hekim ve oğlunda aynı bulguların gözlenmesi sonucu klinik olarak aynı tanı düşünülmüş, bu olgularda ayrıca virüs incelemesi yapılmamıştır.

Hastalık tanısında cilt biyopsisi sıklıkla gerekli değildir, çünkü spesifik bir bulgu oluşmaz ^(1,2,6). Atipik el-ayak-ağız hastalığında ekzema herpetikum, suçiçeği ve büllöz impetigo ile ayırıcı tanı gerekir. Hastalığın klinik formlarının bilinmesi herpes virüs için fazladan antiviral tedavi kullanımını önlemiş olur. Hem tipik hem de atipik el-ayak-ağız hastalığı kendini sınırlayıcı olduğundan tedavi destek tedavisi şeklindedir ^(2,3,7,9).

Sonuç olarak, yaygın vezikülobüllöz döküntüsü olan, özellikle dorsal yüzlerde ve ağız çevresinde tutulumun belirgin olduğu, onikomadezisin eşlik ettiği özellikle 2 yaş altındaki çocuk hastalarda atipik

el-ayak-ağız hastalığı ayırıcı tanıda düşünülmeli ve izlemde temas ve hava yolu izolasyon önlemleri sıkı bir şekilde uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Cherry JD, Krogstad P: Picornaviridae. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, et al (eds): Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 7th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, Co., 2014. p. 2051-2109.
2. Feder HM Jr, Bennett N, Modlin JF. Atypical hand, foot, and mouth disease: a vesiculobullous eruption caused by Coxsackie virus A6. *Lancet Infect Dis* 2014;14:83-86. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70264-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70264-0)
3. Mathes EF, Oza V, Frieden IJ. Eczema coxsackium and unusual cutaneous findings in an enterovirus outbreak. *Pediatrics* 2013;132:149-157. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-3175>
4. Kaminska K, Martinetti G, Lucchini R, Kaya G, Mainetti C. Coxsackievirus A6 and hand, foot and mouth disease: three case reports of familial child-to-immunocompetent adult transmission and a literature review. *Case Rep Dermatol* 2013;5:203-209. <https://doi.org/10.1159/000354533>
5. Sinclair C, Gaunt E, Simmonds P, et al. Atypical hand, foot, and mouth disease associated with coxsackievirus A6 infection, Edinburgh, United Kingdom, January to February 2014. *Euro Surveill* 2014;19:20745. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.12.20745>
6. Lott JP, Liu K, Landry ML, et al. Atypical hand-foot-and-mouth disease associated with coxsackievirus A6 infection. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:736-741. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.07.024>
7. Matsuzawa M, Ishii A, Demitsu T, Sugawara H. Coxsackie A16 virus-associated atypical hand-foot-and-mouth disease. *Intern Med* 2014;53:643-644. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.53.1835>
8. Mirand A, le Sage FV, Pereira B, et al. Ambulatory Pediatric Surveillance of Hand, Foot and Mouth Disease as Signal of an Outbreak of Coxsackievirus A6 Infections, France, 2014-2015. *Emerg Infect Dis* 2016;22:1884-1893. <https://doi.org/10.3201/eid2211.160590>
9. Liu N, Xie J, Qiu X, et al. An atypical winter outbreak of hand, foot, and mouth disease associated with human enterovirus 71, 2010. *BMC Infect Dis* 2014;14:123. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-123>

Apendiks epiploika torsiyonu: Nadir bir akut batın nedeni

Torsion of epiploic appendices: An uncommon cause of acute abdomen

Mehmet MERT, Ali SAYAN, Yılmazcan ÖRNEK, Tunç ÖZDEMİR, Gökhan KÖYLÜOĞLU

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, İzmir

ÖZ

Yedi yaşındaki kız hasta sağ alt kadranda künt karın ağrısı ile hastanemiz çocuk acil servisine getirildi. Hasta, çocuk acil servisinde pediatri hekimleri tarafından değerlendirildikten sonra akut batın ön tanısıyla kliniğimize konsülte edildi. Hastada akut batın bulgularının olması nedeniyle hasta servisimize yatırılarak opere edildi. Hastada operasyon sırasında apendiks vermiformisin normal olduğu görüldü. Ancak sürdürülen karın eksplorasyonunda sigmoid kolon yerleşimli apendiks epiploikanın torsiyonuna bağlı primer apendajitis epiploika olduğu saptandı. Nadir bir akut batın nedeni olan primer apendajitis epiploika; yerleşim yerine göre akut apandisit, akut divertikülit, akut kolesistit gibi cerrahi müdahale gerektiren patolojileri taklit edebilir. Bu nedenle akut batın ayırıcı tanısında akıldan tutulması gereken bir patolojidir.

Anahtar kelimeler: Akut batın, apendiks epiploika torsiyonu, primer apendajitis epiploika

ABSTRACT

A 7-year-old girl, presented to the pediatric emergency service with dull pain, localized in the right lower quadrant of the abdomen. After she was examined by emergency pediatricians, she had been consulted to our department with an initial diagnosis of an acute abdomen. After our examination, she was operated due to the symptoms of acute abdomen. During surgery, the appendix vermiformis appeared non-inflamed. But in detailed abdominal exploration, diagnosis of primary epiploic appendagitis due to the torsion of appendices epiploicae localized at the sigmoid colon was made. Primary epiploic appendagitis, an uncommon cause of acute abdomen, mimics surgical pathologies like acute appendicitis, acute cholecystitis, acute diverticulitis etc. So primary epiploic appendagitis is a pathology that needs to be kept in mind in differential diagnosis of acute abdomen.

Keywords: Acute abdomen, primary epiploic appendagitis, torsion of appendices epiploicae

Alındığı tarih: 28.04.2017

Kabul tarihi: 31.05.2017

Yazışma adresi: Ass. Dr. Mehmet Mert, Bahçelievler Mah. 1851/10 Sok. No:15 Pırlanta Evleri Daire:18, 35600, Karşıyaka, İzmir
e-mail: dr.mehmet.mert@outlook.com

GİRİŞ

Apendiks epiploika (AE), kolon duvarında seroza ile kaplı, pediküllü, yağ dokusuna zengin bir oluşumdur. Sıklıkla transvers kolon ve sigmoid kolonda yerleşirken, tüm kolonda 50-100 adet bulunur ve 0,5-5,0 cm uzunluğundadır. Her bir AE'nin bir veya iki adet arteri ve bir adet veni bulunmaktadır. Anatomik olarak ilk defa 1543'te Vesalius tarafından tanımlan-

mış ve 1986'da ise bilgisayarlı tomografi (BT) ile gösterilmiştir⁽¹⁾. Apendiks epiploikanın kolon peristaltizmine katkıda bulunduğu ve büyük omentum benzeri mekanik koruma görevleri olduğu belirtilmiştir. Arteriyel beslenmesinin zayıflığı ve serbest hareket edebilmelerini sağlayan pediküllü yapıları nedeni ile torsiyon ve infarkt ile kolaylıkla karşılaşabilirler^(2,3). Primer apendajitis epiploika (PAE), torsiyon sonrası gelişen çevre dokuların inflamasyona

katıldığı akut bir durumdur. Apendiks epiploikanın; spontan torsiyonu ve hemorajik infarkt, aseptik yağ nekrozuna bağlı kalsifikasyonu, primer veya sekonder inflamasyonu, metastaz veya lipomalardan dolayı büyümesi, herniye veya invaginasyona bağlı olarak inkarserasyona uğraması gibi durumlarda akut apendajitis tablosu gelişebilir ^(1,4).

Cerrahi akut batın nedenlerini taklit edebilmesi ve çocuklarda radyolojik olarak tanı konulmasındaki güçlükler nedeniyle PAE, çocuklarda genellikle operasyon sırasında tanı alır. Kliniğimize, akut karın ağrısı ile getirilen ve opere edilerek sigmoid kolon yerleşimli apendiks epiploika torsiyonu saptanan hasta, PAE'nin nadir bir akut batın nedeni olması nedeniyle sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Yedi yaşında kız hasta, sağ alt kadranda bir gün önce başlayan künt karın ağrısı yakınmasıyla acil

servise getirildi. Hastanın kardiyak nabızı 102/dk., solunum sayısı 22/dk. idi. Fizik muayenesinde karın sağ alt kadranda palpasyon ile hassasiyet mevcuttu. Karnın diğer kadrantlarının muayenesinde özellik yoktu. Hastanın lökosit değeri 10400/uL, %48,3 lökosit hakimiyeti ve C-Reaktif Protein (CRP) değeri ise 18,5 mg/L idi. Tüm karın ultrasonografik görüntülemesinde (USG) patolojik bulgu saptanmadı. Hastanın kliniğinin akut apandisit ile uyumlu olduğu düşünüldü. Hastanın yaşının 18'den küçük olması nedeniyle annesinden onam alınarak preoperatif hazırlıkları yapıldı ve ardından hasta operasyona alındı. Eksplorasyonda apendiks vermiformis normal görünümdeydi. Ancak sigmoid kolonun sağ ilyak fossaya göç ettiği ve sigmoid kolona ait bir apendiks epiploikanın kendi eksenini etrafında 540 derece dönererek nekroze olduğu görüldü (Resim 1). Nekrotik apendiks epiploika rezeke edildi. Hasta postoperatif 2. gününde şifa ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

Primer apendajitis epiploika, AE'nin yerleşim yerine göre klinik bulgu vermesi ve patognomonik klinik tablosu olmaması nedeniyle akut batın ayırıcı tanısında yer alan nadir bir patolojidir. Çıkan kolondaki AE'lerin veya sigmoid kolonun batın sağ alt kadrana göç etmesi nedeniyle sigmoid kolondaki AE'lerin inflamasyonu sonucu gelişen PAE, akut apandisit tablosunu taklit edebilir. Ayrıca yine yerleşim yerine göre akut kolesistit, akut divertikülit gibi diğer cerrahi patolojileri de taklit edebileceğinden, özellikle çocuk hastalarda operasyon sırasında PAE tanısı konulmaktadır ^(5,6).

Erişkin hasta grubunda PAE tanısı konulmasında USG ve BT yardımcı olmaktadır. Hasbahçeci ve ark. ⁽⁷⁾ tarafından 2012 yılında yayınlanan bir çalışmada, PAE tanısı almış 20 hasta geriye dönük olarak incelenmiştir. İnflame haldeki AE'nin, BT görüntülerinde kitle-lezyon ve özellikleri tanımlanarak, altı hastada Doppler USG ile santral kan akımı torsiyon açısından değerlendirilebilmiştir.

Çocuk hastalarda, USG yapılması ve BT çekilme-



Resim 1. Sigmoid kolon yerleşimli torsiyone apendiks epiploika.

si sırasında hastaların uyumlu olamaması ve çocuklarda akut karın tanısında BT görüntüleme endikasyonlarının sınırlı olması nedeniyle PAE tanısı koymak güçleşmektedir. Klinik olarak cerrahi patolojilerin dışlanamaması nedeniyle de tanı laparotomi veya laparoskopi ile konulabilmektedir.

Tedavisi tartışmalı olan PAE, genel olarak kendini sınırlayan ve benign seyirli bir patolojidir. Altın standart tanı yöntemi BT'dir ⁽⁸⁾. Literatür incelendiğinde, olguların daha çok erişkin yaş grubunda olduğu ve bunların konservatif olarak (ameliyat edilmeden) tedavi edilebileceği bildirilmiştir. Tedavide antiinflamatuar ilaç kullanımı önerilirken, komplike olmayan olgularda antibiyotik kullanımı önerilmemektedir ⁽⁹⁾. Fakat bazı yazarlar, konservatif takip edilen olgularda erken nüks olması ve sekonder komplikasyonların önlenmesi amacıyla erken cerrahi tedavi önermektedirler. Sand ve ark. ⁽¹⁾ yayınladıkları makalede, takip ettikleri 10 PAE olgusundan bir olguyu konservatif yöntemlerle izlemişler ve diğer dokuz olguyu ise opere etmişlerdir. Opere ettikleri dokuz olgunun dördünde, operasyon gereksiniminin konservatif tedavi ile takip sırasında erken nüksten kaynaklandığını bildirmişlerdir. Bu nedenle PAE olgularında yaygın görüş her ne kadar hastaların konservatif olarak tedavi edilmesi yönünde olsa da, nüks ve komplikasyonlardan kaçınmak adına hekimin yeğlemesi doğrultusunda cerrahi tedavi de uygulanabilir.

Akut batın ayırıcı tanısında PAE akılda tutulması gereken nadir bir patolojidir. Ayırıcı tanı için USG yapılırken karında patoloji saptanmaması halinde radyolojik olarak taranması gerekmektedir. Radyolojik

olarak tanınması halinde konservatif olarak tedavi edilebilir ve hasta gereksiz operasyonlardan korunabilir. Ayrıca akut batın nedeniyle opere edilen hastalarda eksplorasyonda apendiks vermiformisin normal saptanması, Meckel divertikülünün olmaması vb. durumlarda kolon taranarak apendiks epiploikaların da PAE açısından incelenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Sand M, Gelos M, Bechara FG et al. Epiploic appendagitis-clinical characteristics of an uncommon surgical diagnosis. *BMC Surg* 2007;1:7-11. <https://doi.org/10.1186/1471-2482-7-11>
2. Molla E, Ripolles T, Martinez MJ et al. Primary epiploic appendagitis: US and CT findings. *Eur Radiol* 1998;8:435-38. <https://doi.org/10.1007/s003300050408>
3. Barbier C, Denny P, Pradoura JM et al. Radiologic aspects of infarction of the appendix epiploica. *J Radiol* 1998;79:1479-85.
4. Uslu Tutar N, Özgül E, Oğuz D et al. An uncommon cause of acute abdomen-epiploic appendagitis: CT findings. *Turk J Gastroenterol* 2007;18:107-10.
5. Singh AK, Gervais DA, Hahn PF et al. Acute epiploic appendagitis and its mimics. *Radiographics* 2005;25:1521-34. <https://doi.org/10.1148/rg.256055030>
6. McMahon AJ, Hansell DT. Primary appendicitis epiploicae mimicking acute appendicitis. *Postgrad Med J* 1988;64:903-5. <https://doi.org/10.1136/pgmj.64.757.903>
7. Hasbahceci M, Erol C, Seker M. Epiploic appendagitis: Is there need for surgery to confirm diagnosis in spite of clinical and radiological findings? *World J Surg* 2012;36:441-46. <https://doi.org/10.1007/s00268-011-1382-2>
8. Legome EL, Belton AL, Murray RE et al. Epiploic appendagitis: the emergency department presentation. *J Emerg Med* 2002;22:9-13. [https://doi.org/10.1016/S0736-4679\(01\)00430-9](https://doi.org/10.1016/S0736-4679(01)00430-9)
9. Lambre H, Manzur R, Oxenghendler G et al. Computed tomography of acute primary epiploic appendicitis. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1998;28:337-8.

Ailesel Akdeniz ateşi ve uzamış febril miyalji sendromu: Olgu sunumu

Familial Mediterranean fever and prolonged febrile myalgia syndrome: Case report

Özlem ÜZÜM¹, Pınar GARİPÇİN¹, Melis BİLEN¹, Can ÖZTÜRK², Miray KARAKOYUN³

¹Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir

²Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk İmmunoloji, İzmir

³Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Gastroenteroloji, İzmir

ÖZ

Karın ağrısı, çocuklarda sık görülen bir yakınmadır, cerrahi ve cerrahi dışı nedenleri mevcuttur. Ailesel Akdeniz ateşi, cerrahi dışı nedenler arasında yer almakta ve ateş yüksekliği, inflamatuvar serozit ile seyretmektedir. Uzamış febril miyalji sendromu, Ailesel Akdeniz ateşi ile birlikte görülebilmektedir ve ilk kez 1994 yılında tanımlanmıştır. Uzamış febril miyalji sendromunda yüksek ateş, miyalji, karın ağrısı, artrit/artralji ve döküntüler görülebilmektedir. Bu makalede ateş yüksekliği ve karın ağrısı ile başvuran, takibinde eklenen kas ağrıları ile ilk atağı uzamış febril miyalji ve Ailesel Akdeniz ateşi tanısı alan bir olgu sunulmuştur. Uzamış febril miyalji sendromunun, Ailesel Akdeniz ateşinde atipik klinik belirtilerden biri olduğu ve ilk başvuruda görülebileceği vurgulanmak istenmiştir.

Anahtar kelimeler: Ailesel Akdeniz ateşi, karın ağrısı, uzamış febril miyalji

ABSTRACT

Abdominal pain is a common complain in children which is caused by surgical and non-surgical reasons. Familial mediterranean fever is one of the common non-surgical reasons and the most common symptoms are fever and inflammatory serositis. But one of the rare form is protracted febrile myalgia defined first time in 1944. This form may coexist with fever, myalgia, abdominal pain, arthritis and athralgia. In this article, we presented a case with fever and abdominal pain, followed by muscular pain diagnosed as a protracted febrile myalgia syndrome and Familial Mediterranean Fever. It is emphasized that the prolonged febrile myalgia syndrome is one of the atypical clinical manifestations in the Familial Mediterranean Fever and may be seen at the first admission.

Keywords: Familial Mediterranean fever, abdominal pain, prolonged febrile myalgia

Alındığı tarih: 17.02.2017

Kabul tarihi: 29.04.2017

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Özlem Üzümlü, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir

e-mail: baspinarozlem@hotmail.com

GİRİŞ

Karın ağrısı, çocuklarda sık karşılaşılan bir yakındır ve çok geniş bir hastalık yelpazesinin semptomu olarak görülebilmektedir. Cerrahi ve cerrahi dışı nedenleri mevcuttur. Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA), cerrahi dışı nedenler arasında yer almakta, periyodik ateş yüksekliği ve inflamatuvar serozit ile seyretmektedir ⁽¹⁾. Ailesel Akdeniz ateşi uzamış febril miyalji sendromu (UFMS) ile birlikte görülebilmektedir.

Uzamış febril miyalji sendromunda yüksek ateş, yaygın kas ağrısı, karın ağrısı, artrit/artralji, hipergamaglobulinemi ve erizipel benzeri döküntüler görülebilmektedir. Bazı hastalarda AAA ilk atağı, UFMS olarak gelişebilmektedir ⁽²⁻⁴⁾.

OLGU

Dokuz yaşında kız olgu, 10 gündür devam eden karın ağrısı, son iki gündür eklenen 39°C ateş yüksekliği

ve kusma ile başvurdu. Öyküsünde son iki yılda, iki kez bir gün süren karın ağrısı ve nedeni bilinmeyen ateş yüksekliği olduğu öğrenildi. Yapılan fizik muayenesinde batında üst ve alt kadranda yaygın hassasiyet, defans ve rebound olduğu, üst ekstremitelerde kas muayenesinde hassasiyet olduğu görüldü. Tam kan sayımı normal sınırlardaydı. Ancak akut faz reaktanlarında yükseklik (C reaktif protein: 79 mg/dL, eritrosit sedimentasyon hızı: 104 mm/saat) saptandı. Ağrının sürekli olmaması, abdominal ultrasonografisinin normal olması nedeni ile akut karın (over patolojisi, akut appendiks) düşünülmedi. Alınan tam idrar analizi normal saptandı, kan ve idrar kültürlerinde üreme olmadı, viral ve bakteriyel serolojileri (Toxoplazma, Rubella, EBV, Parvovirüs, hepatit markerları, Brucella, Salmonella) negatif saptandı. CMV IgM değerinin pozitif saptanması üzerine CMV DNA bakıldı ve düşük düzeyde saptandı. Öyküde ateş ve karın ağrısı atağının olması nedeni ile AAA için genetik mutasyonu gönderildi. Pankreas ve safra kesesi patolojileri için yapılan batın tomografisi ve ultrasonografisi olağandı. Amilaz düzeyi normal sınırlardaydı. Karın ağrısı ve ateş yüksekliği olan hasta porfiriya grubu hastalıklar için değerlendirildi. Öyküde güneş maruziyetinin cilt bulgularının olmaması, kan basıncının normal saptanması ve bekleyen idrar tetkikinde renk değişikliği olmaması porfiriya tanısından uzaklaştırdı.

Hastanın izleminde ishallerinin başlaması, ateş yüksekliğinin ve karın ağrısının 15 gün boyunca devam etmesi üzerine inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) açısından endoskopi/kolonoskopi yapıldı ve biyopsi sonucu antral gastrit ve nonspesifik kolit ile uyumlu bulundu. Bunun üzerine hastaya proton pompa inhibitörü ve 5-ASA tedavisi başlandı. İzleminin 10. gününde ishali geriledi, ancak karın ağrısı ve kas ağrısı yakınmalarında artış saptandı. Hasta özellikle üst ve alt ekstremitelerde yaygın kas ağrısı tanımlamaktaydı. Bakılan periferik yayma ve kemik iliğinde atipi görülmedi. Kreatin kinaz, RF, ASO, Ig D, C3 ve C4 normal sınırlarda değerlendirildi. ANA, Anti-dsDNA, ANCA negatifti. IgM değeri yüksek saptandı (IgM: 355 mg/dL, N: 304-322).

Akciğer grafisi normal, PPD testi anejektikti. Göz muayenesi, ekokardiyografisi ve EMG incelemesi normal olarak değerlendirildi. Yirmi gün boyunca günde 2 kez 38-39°C ateş yüksekliği ve ataklar halinde karın ağrısı ve son 10 günde artış gösteren kas ağrısı, izlemin 22. gününde tedavi almaksızın geriledi. Akut faz reaktanlarında gerileme saptandı. Hastanın bu tarihte AAA gen analizi sonuçlandı, M694V heterozigot, V726A heterozigot mutasyon saptandı. Ateş yüksekliği ve karın ağrısının tipik AAA kliniğinin dışında 72 saatten uzun sürmesi, devamında gelişen kas ağrısı bulgularının AAA hastalarında görülen uzamış febril miyalji sendromu ile uyumlu olması ve kliniği açıklayacak infeksiyöz, malign ve romatolojik hastalıkların dışlanması nedeni ile AAA tanısı doğrultusunda kolşisin tedavisi başlandı. Tedavinin beşinci gününde karın ağrısı, kas ağrısı ve ateşi olmayan, akut faz reaktanları normal sınırlarda seyreden hasta AAA tanısı ile takibe alınarak taburcu edildi. Poliklinik kontrollerinde 5-ASA tedavisi azaltılarak üçüncü ayda tamamen kesildi. Hastanın anne, baba ve kardeşlerinin AAA açısından değerlendirilmesi planlandı.

TARTIŞMA

Karın ağrısı, çocukluk yaş grubunda sık görülen bir semptomdur (%15) ⁽¹⁾. Hastanın yaşı, ağrının özellikleri, lokalizasyonu, eşlik eden semptomların tanımlanması; altta yatan nedenlerin anlaşılması ve tedavinin yönlendirilmesinde yaşamsal öneme sahiptir ^(5,6). Akut karın ağrısı ile başvuran çocuklarda cerrahi nedenler arasında apandisit, travma, invajinasyon, malrotasyon, volvulus, intestinal obstrüksiyon ve adhezyonlar, peptik ulkus hemoraji ve perforasyonları yer alır. Cerrahi dışı gastrointestinal hastalık nedenleri ise, konstipasyon, gastrointestinal enfeksiyonlar/parazitler, mezenterik lenfadenit, hepatit, peptik ülser, pankreatit, kolelitiazis, inflamatuvar bağırsak hastalıklarından oluşmaktadır. Gastrointestinal sistem dışı nedenler arasında streptokokal farenjit, pnömoni, üriner sistem enfeksiyonları, Henoch Schönlein vaskülit, IgA vaskülit, akut intermitan porfiriya ve Ailesel Akdeniz ateşi (AAA) yer almakta-

dır ⁽⁵⁻⁷⁾. Ateş ve karın ağrısı olan hastaların yaklaşık %64'üne eşlik eden bir semptomdur. Genellikle enfeksiyon nedenli daha nadir olarak da inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve AAA da görülebilmektedir ^(6,7). Bu hastalarda ilk yaklaşım akut karın tablosunun dışlanmasıdır.

Ailesel Akdeniz ateşi, kendi kendini sınırlayıcı nitelikte, yineleyen ateş ve serozit atakları ile karakterize, otozomal resesif geçiş gösteren, sistemik oto-enflamatuvar bir hastalıktır ⁽⁷⁻⁹⁾. Karın ağrısı ve 6-72 saat arasında süren 38 derece üzeri ateş atakları ile karakterizedir ⁽¹⁰⁾. AAA tanılı hastalarda ilk kez 1994 yılında UFMS tanımlanmıştır. Çalışmalarda, AAA olgularının %1,2 sinde birlikte görüldüğü belirlenmiştir ^(8,11,12). Kuvvet kaybı, kas ağrısı ve buna eşlik eden ateş yüksekliği, karın ağrısı ve eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği, normal kreatin kinaz düzeyi, hipergamaglobulinemi görülmektedir. Uzamış febril miyalji sendromunda kas ağrısı daha belirgindir, semptomlar 6 haftaya kadar uzayabilmektedir. Tedavi, destek tedavisi ve kortikosteroid tedavisinden oluşmaktadır ⁽²⁾. Uzamış febril miyalji sendromu, AAA ilk tanı anında veya kolşisin tedavisi ile izlem sırasında görülebilmektedir. Literatür çalışmaları, UFMS'nin özellikle M694V heterozigot ve homozigot mutasyonlarla ilişkili olduğunu göstermiştir ^(4,13).

Sonuç olarak, tanı anında UFMS bulguları gösteren ve bir allelinde M694V mutasyonu taşıyan bir olgu sunulmuştur. Hastamızda kas ağrısı olmakla birlikte, karın ağrısının daha ön planda olması ve karın ağrısı ateş yüksekliğinin 3 günden uzun sürmesi nedeni ile öncelikle AAA ve uzamış febril miyalji sendromu düşünülmemiş ve steroid tedavisi planlanmamıştır. Ancak diğer nedenlerin ekarte edilmesi ve genetik analizi sonucu ile hasta ilk atak AAA ve

UFMS tanısı almıştır. Bu hasta bize AAA hastalarının da UFMS'de şiddetli kas ağrısının yanında karın ağrısının da olabileceğini göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Chitkara DK, Rawat DJ, Talley NJ. The epidemiology of childhood recurrent abdominal pain in Western countries: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1868. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.41893.x>
2. Duru NS, Civilibal M, Karakoyun M ve ark. Protacted febril myalgia in two children with familial Mediterranean fever. *Pediatrics International* 2010;52:137-140. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2010.03058.x>
3. Soylu A, Kasap B, Türkmen M ve ark. Febrile myalgia syndrome in familial mediterranean fever. *J Clin Rheumatol* 2008;14:222-225.
4. Öztürk C, Sütçüoğlu S, Özer E. Uzamış febril miyalji ile prezente olan ailevi Akdeniz ateşi olgusu. *İzmir Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi* 2013;3:63-66.
5. Taşar A. Çocuklarda karın ağrısı nedenlerinin değerlendirilmesi. *Gülhane Tıp Dergisi* 2005;47:199-203.
6. Çayır Y, Artantaş AB, Çayır A. Çocukluk Çağı Karın Ağrıları: Prospektif Bir Çalışma. *Çocuk Dergisi* 2012;12:78-82.
7. Kasapçopur Ö, Arısoy N. Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer oto-enflamatuvar hastalıklar. *Türk Pediatri Arşivi* 2006;41:9-17.
8. Peru H, Karagül C, Karagöl HİE. Uzamış febril miyalji ile ortaya çıkan ailesel Akdeniz ateşi olgusu. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2008;61:93-95. https://doi.org/10.1501/Tipfak_00000000659
9. Ugan Y, Ermiş F, Şahin M. Ailesel Akdeniz Ateşi. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.* 2011;18(4):139-143.
10. Yalçinkaya F, Ozen S, Özçakar ZB ve ark. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(4):395-398. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken509>
11. Langevitz P, Zemer D, Livneh A ve ark. Protacted myalgia syndrome in patients with familial mediterranean fever. *J Clin Rheumatol* 1994;21:1708-1709.
12. Öztürk C, Halicioğlu O, Coker I ve ark. Association of clinical and genetical features in FMF with focus on MEFV strip assay sensitivity in 452 children from western Anatolia, Turkey. *Clin Rheumatol* 2012;31:493-501. <https://doi.org/10.1007/s10067-011-1876-1>
13. Majeed HA, El-Khateeb M, El-Shanti H, Rabaiha ZA ve ark. The spectrum of familial mediterranean fever gene mutations in Arabs: Report of a large series. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34:813-818. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2005.01.010>

Terra firma form dermatozu: Tanısı kolaydır ama aklınıza gelirse...

Terra firma-forme dermatosis: A simple diagnosis if it is considered

Vildan MANAV¹, Serap KARATAŞ², Soysal BAŞ³

¹Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları, Şanlıurfa

²Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları, Erzurum

³Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi, Şanlıurfa

Terra-Firma Form Dermatozu (TFFD) 1987'de Duncan ve ark.⁽¹⁾ tarafından tanımlanmış ve Duncan'ın kirli dermatozu olarak isimlendirilmiştir. Etiyolojisi net olmayıp, ender bir keratinizasyon bozukluğudur. Sıklıkla çocuk ve adolesan yaş grubunda görülmekle birlikte, literatürde her yaş grubunda bildirilmiş olgular bulunmaktadır^(2,3). Klinik prezentasyonu özellikle yüz, boyun, gövde ve ayak bileklerinde daha az olarak da saçlı deri, dudaklar, göbek deliği ve ekstremitelerde kahverengi-gri, hafif papillamatöz, pigmente plaklar şeklindedir^(1,4). Sıklıkla karıştırılan Dermatitis neglectadan farklı olarak normal hijyene rağmen, gelişen bir tablodur. Lezyonlar su ve sabun ile ovalanarak temizlenememekte, yalnızca %70'lik etil veya isopropil alkol ile basınç uygulayarak silindiğinde gerilemektedir⁽³⁾. TFFD literatürde az sayıda olgu bulunsa da pratikte sıklıkla karşılaşılan ve genellikle yanlış tanı alan bir hastalıktır⁽⁵⁾. Bu makalede, daha önce Akantozis nigrigans tanısı ile takip edilen 15 yaşındaki TFFD olgusu sunulmuştur.

On beş yaşında VKİ (vücut kitle indeksi) >25 kg/m² erkek hasta, ensede ve boyunda 1 yıl önce başlayan kahverengi lekeler nedeniyle başvurdu. Dermatolojik muayenesinde, fizpatrick III deri tipi olan hastanın boyun laterallerinde ve ensede kahverengi, hafif deriden kabarık verriköz görünümlü plaklar belirlendi. Anamnezde anne ve babasında diyabe-

tes mellitus olduğu öğrenildi. Daha önce farklı dermatoloji kliniklerinde hastanın lezyonları kir olarak değerlendirilip, su ve sabun ile giderilmeye çalışılmış, sonuç alınamadığında Akantozis nigrigans olarak değerlendirilmiş. Üç ay boyunca topikal tretinoin ve güneş kremi kullandığı öğrenilmiştir. Hasta lezyonlarında gerileme olmadığı için kliniğimize başvurmuştur. Kliniğimizde hastanın lezyonları tanı amaçlı %70 isopropil alkollü spanç ile silinmiş ve lezyonlarda gerileme saptanmıştır. Haftada 1 defa olacak şekilde %70'lik isopropil alkolle lezyonları silmesi önerilmiştir. Bir ay sonra kontrol muayenesine lezyonlarının tamamen gerilediği gözlemlenmiş ve TFFD tanısı konmuştur. Takiplerde, hastanın belirli aralıklarla %70'lik isopropil alkolle cildini silmesi sonucu rekürrens gözlemlenmemiştir.

TFFD ender görülen benign keratinizasyon bozukluğudur⁽⁶⁾. Lezyonların kahverengi-gri renkte kirli görüntüsü ve deriden hafif kabarık olması, pek çok hastalıkla ayırıcı tanıya girmesine neden olmaktadır. Özellikle çocukluk çağı ve erken adolesan dönemde görülmesi, sıklıkla boyun-gövde yerleşimi ve %70'lik isopropil alkolle lezyonların gerilemesi TFFD tanısı konulmasında önemlidir⁽⁵⁾. Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Verriköz plakların keratinosit olgunlaşmasındaki bozulma sonucunda melanin retansiyonuna ek olarak sebum, ter ve mikroorganizmaların

Alındığı tarih: 11.04.2017

Kabul tarihi: 28.05.2017

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Vildan Manav, Akbayır Mah. 1041. Sok. Crystalpark Evleri No: 9 B Blok D: 14 Karaköprü, 63320, Şanlıurfa
e-mail: drvildanmanav@gmail.com



Resim 1. TFFD düşünülen hastanın ensesinin %70'lik isopropil alkolle silinmeden önceki ve sonraki görüntüsü.

birikimi ile oluştuğu öne sürülmektedir ⁽⁷⁾. Son üç aydır dış merkezde takip edilen on beş yaşındaki obez erkek hastanın lezyonları, aile öyküsünde diyabetes mellitus olması üzerine, akantozis nigrigans olarak değerlendirilmiş. Boyun ve ense simetrik dağılan, hiperpigmente verriköz plakların varlığı bu tanıyı desteklemektedir. Akantozis nigrigans obezite ve insulin direnci zemininde IGF (insülin growth faktör) artışına bağlı gelişir. Yüzde 70'lik isopropil alkolle silmekle lezyonlarda gerileme olmaz ve topikal retinoidlere yanıt verir ⁽⁸⁾. Sunulan olguda topikal retinoid ve güneş kremi 3 ay kullanılmasına rağmen, lezyonlarda gerileme olmamıştır. Bunun üzerine TFFD düşünülüp, %70'lik isopropil alkol ile ense bölgesi hafif basınç uygulanarak silindiğinde lezyonlarının azaldığı gözlemlenmiştir. Bir aylık isopropil tedavisi ile lezyonların tamamen yok olduğu görülmüştür. Ayırıcı tanıda akla ilk gelen Dermatitis neglecta, yatalak, zihinsel engelli veya psikiyatrik ilaç kullanan hastalarda görülen ve hijyen eksikliği sonucu ortaya çıkan cildin hiperpigmente lezyonlarıdır.

Bu lezyonlar su ve sabunla ovalamakla gerilememektedirler. Sunulan olguda hastanın kişisel hijyeninin iyi olması ve daha önce lezyonların su ve sabunla ovalanarak geçmemesi bu tanıdan uzaklaştırmıştır. Lezyonların hafif kepekli ve maküler yapıda olması ve mikroskopik incelemesinde hifa ve/veya spor yapılarının görülmemesi üzerine pitriasis versikolor tanısı dışlanmıştır. Yine, kendisinde ve ailesinde atopi öyküsü bulunmadığı için atopik dermatit sonrası gelişen postinflamatuar hiperpigmentasyon tanısı da dışlanmıştır. Benzer olgularda, Gougerod ve carteaud'un konfluent retiküler papillomatozisi, verriköz epidermal nevüs, friksiyonel asemptomatik koyulaşma tanıları da düşünülmelidir. Sonuç olarak, hiperpigmente verriköz plaklarla başvurmuş hastalarda, TFFD tanısını da ayırıcı tanıda düşünülmesi uygun tedavi stratejisinin belirlenmesinde oldukça önemli yere sahiptir.

KAYNAKLAR

1. Duncan WC, Tschen JA, Knox JM. Terra firma forme dermatosis. *Arch Dermatol* 1987;123:567-569. <https://doi.org/10.1001/archderm.1987.01660290031009>
2. Berk DR, Bruckner AL. Terra firma-forme dermatosis in a 4-month-old girl. *Pediatr Dermatol* 2011;28:79. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2010.01220.x>
3. Berk DR. Firma-forme dermatosis: a retrospective review of 31 patients. *Pediatr Dermatol* 2012;29:297-300. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2011.01422.x>
4. Guarneri C, Guarneri F, Cannavo SP. Terra firma-forme dermatosis. *Int J Dermatol* 2008;47:482-484. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2008.03516.x>
5. Martín-Gorgojo A, et al. Dermatitis neglecta or terra firma-forme dermatosis. *Actas Dermosifiliogr* 2012;103:932-4. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2011.12.022>
6. Berk David R. Acanthosis Nigricans of the Ears or Terra Firma-Forme Dermatitis? *Ann Dermatol* 24;2:201.
7. Karalikkattil T, Ashique, Feroze Kaliyadan, Tarang Goyal. Terra firma-forme dermatosis: report of a series of 11 cases and a brief review of the literature. *International Journal of Dermatology* 2016;55:769-774. <https://doi.org/10.1111/ijd.12974>
8. Akkash L, Badran D, Al-Omari AQ. Terra firma forme dermatosis. Case series and review of the literature. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7:102-107. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2008.06933.x>