

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

Ağustos / August 2018

Cilt / Volume 8

Sayı / Number 2

Editör (Editor)

Doç. Dr. Tanju ÇELİK

Yardımcı Editörler (Associate editors)

Doç. Dr. Şebnem ÇALKAVUR

Prof. Dr. İlker DEVRİM

Doç. Dr. Gülden DİNİZ (buch.dergi@gmail.com)

Doç. Dr. Timur MEŞE

Uz. Dr. Birsen TUĞLU

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

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

Yazışma adresi/Correspondence: Doç. Dr. Gülden Diniz

Dr. Behcet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Alsancak - İzmir

<http://behcetuzch.saglik.gov.tr>

“İzmir Dr. Behcet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi” Tübitak-Ulakbim Tıp Veri Tabanı, EBSCO Academic Search Complete ve ESCI (Emerging Sources Citation Index) tarafından dizinlenmektedir.

**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)

Hasan Ađın	Güzide Doğan	Balahan Makay
Hurşit Apa	Özgür Dündar	Sevgi Mir
Kenan Bek	Hülya Ellidokuz	Nazmi Narin
Salih Çetinkurřun	Ali Fettah	Nur Olgun
Mahmut Çoker	Ayfer Gözü Piriñççiođlu	Hale Ören
Ali Delibař	Türkan Günay	Osman Nejat Sariosmanođlu
Nida Dinçel	Münevver Hořgör	Mahya Tosun Sultan
A. Gülden Diniz Ünlü	Melis Köse	Yöntem Yaman

DANIřMA KURULU (ADVISORY BOARD)

Doç. Dr. Hasan AđIN	Uz. Dr. Cahit Barıř 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 ARSLANOđLU (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 SARIOSMANOđLU
Uz. Dr. Özlem BAđ	Uz. Dr. Murat HIZARCIOđLU	Doç. Dr. Arzu řENCAN
Prof. Dr. Mustafa BAK	Prof. Dr. Münevver HOřGÖR	Prof. Dr. Aydın řENCAN
Doç. Dr. Arzu BAKIRTAř	Doç. Dr. Dilek İNCE	Prof. Dr. Erkin SERDAROđLU
Doç. Dr. Maşallah BARAN	Doç. Dr. Rana İřGÜDER	Prof. Dr. Gül SERDAROđLU
Doç. Dr. Nuri BAYRAM	Prof. Dr. Sema KALKAN UÇAR	Prof. Dr. Ođuz SÖYLEMEZOđLU
Prof. Dr. Özlem BEKEM SOYLU	Doç. Dr. Orhan Deniz KARA	Prof. Dr. Süheyla SÜRÜCÜOđLU
Prof. Dr. İlknur BOSTANCI	Prof. Dr. İrfan KARACA	Doç. Dr. Nermin TANSUđ
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. řule KARKINER	Doç. Dr. Hasan TEZER
Prof. Dr. Salih ÇETİNKURřUN	Prof. Dr. Salih KAVUKÇU	Prof. Dr. Haluk TOPALOđLU
Doç. Dr. Korcan DEMİR	Uz. Dr. Meltem KIVILCIM	Uz. Dr. Hülya TOSUN YILDIRIM
Uz. Dr. Bengü DEMİRAđ	Prof. Dr. Nilgün KÜLTÜRSAY	Uz. Dr. Birsen TUğLU
Prof. Dr. Sergülen DERVİřOđLU	Prof. Dr. Semra KURUL	Doç. Dr. Ayřen TÜREDİ
Prof. Dr. İlker DEVRİM	Uz. Dr. Melis KÖSE	Doç. Dr. Zülal ÜLGER
Doç. Dr. A. Gülden 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. Çiđdem ECEVİT	Prof. Dr. Nur OLGUN	Prof. Dr. Rařit Vural YAđCI
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

Prof. Dr. Enver Hasanoğlu'nun Türk Tıbbına ve Yüksek Öğretimine Katkısı / Enver Hasanoğlu: "Bilim, Yönetim, Yükseköğretim: Kerkük'ten Başlayan Bir Başarı Hikayesi"

The Contribution of Prof. Dr. Enver Hasanoğlu to Turkish Medicine and Higher Education / Enver Hasanoğlu: "Science, Management, Higher Education: A Success Story Starting from Kirkuk"

M.Ş. CANDA 77-86

Klinik Araştırmalar / Clinical Investigations

What are the important risk factors for the obesity in the children three to six years of age: A cross-sectional study

Üç-altı yaş arasındaki çocuklarda obezite için önemli risk faktörleri nelerdir: Kesitsel bir çalışma

P. EDEM, Ö. ÜZÜM, T. İNCE, N. ARSLAN, T. GÜNAY, A. AYDIN 87-94

Multimodal analgesia for pediatric patients who underwent open or laparoscopic appendectomy

Açık veya laparoskopik apendektomi uygulanan çocuk hastalarda multimodal analjezi

S. ÖZMERT, F. SEVER, Ü. ŞENEL YALÇIN, N. GÜLDAL, G. KESKİN, M. AKIN, S. SAYDAM, D.T. KURT, H.T. TİRYAKİ 95-100

The effect of different maternal positions on reactivity of the nonstress test, maternal blood pressure and heart rate

Farklı maternal pozisyonların nonstres test reaktivitesi, maternal kan basıncı ve kalp atım hızına etkisi

D. KIRATLI, T. YAVAN, K.E. KARAŞAHİN, M.C. YENEN 101-108

Çocukluk çağında obezitenin işeme fonksiyon bozukluğuna katkısı var mıdır?

Does childhood obesity have effect on voiding dysfunction?

R. RENDA, S. TURHAN 109-114

Tekrarlayan ketoasidoz atakları: Keton metabolizma bozuklukluğu olabilir mi?

Recurrent ketoacidosis: Is it a ketone metabolism disorder?

E. CANDA, H. YAZICI, E. ER, S. KALKAN UÇAR, C. GEMPERLE-BRITSCHGI, S. HABİF, H. ONAY, J.O. SASS, M. ÇOKER 115-121

Samsun ilinde 7-14 yaş arasındaki çocuklarda demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi sıklığı

Prevalance of iron deficiency and iron deficiency anemia among 7-14 years old children in Samsun

O. GÜNGÖR, D. ALBAYRAK 122-126

Çölyak hastalığında kardeş birlikteliği ve doku tiplerinin değerlendirilmesi

Evaluation of siblings togetherness and tissue types in celiac disease

Y. ÇAĞAN APPAK, M. KARAKOYUN, S. GÜNEŞ, Ö. ÜZÜM, M. BARAN 127-131

Aydın ili bir merkez ilkokulda göz tarama sonuçları

Results of eye screening in a primary school in the city center of Aydın

B. YILDIRIM, F. ADANA, N. KIRAĞ, D. YEŞİLFİDAN, O. KAPLAN 132-138

İÇİNDEKİLER (devam)

Çocuk acil servisine başvuran kritik hasta çocukların izleminde beyin ve somatik bölgesel doku oksijen saturasyonunun kullanımı: İleriye dönük tanımlayıcı bir çalışma

Use of cerebral and somatic regional tissue oxygen saturation in monitoring critically ill children who were admitted to the pediatric emergency department: A prospective descriptive study

A. ÇAĞLAR, A. ER, E. ULUSOY, F. AKGÜL, H. ÇİTLENBİK, D. YILMAZ, M. DUMAN 139-143

Ailevi Akdeniz ateşi olan çocuklarda genotip-fenotip ilişkisi

Genotype - phenotype correlation in pediatric patients with Familial Mediterranean Fever

A. ÇAĞLAR, G. ÖZÇELİK, N. AKINCI 144-150

Derleme / Review

Çocukluk çağında periferik kök hücre toplanması uygulamaları

Peripheric stem cell collection practices at childhood

E.G. KAZANCI, T. BAYHAN 151-156

Editöre Mektup / Letter to the Editor

Bochdalek hernia with volvulus and invasive candida complication

Volvulus ve invaziv kandida komplikasyonuyla Bochdalek hernisi birlikteliği

E. KARAKUŞ, M.N. AZILI, G. BAYRAM, B. ÇUHACI ÇAKIR, E. ŞENEL 157-158

Prof. Dr. Enver Hasanoğlu'nun Türk Tıbbına ve Yüksek Öğretimine Katkısı / *Enver Hasanoğlu: “Bilim, Yönetim, Yükseköğretim: Kerkük'ten Başlayan Bir Başarı Hikayesi”*

The Contribution of Prof. Dr. Enver Hasanoğlu to Turkish Medicine and Higher Education / *Enver Hasanoğlu: “Science, Management, Higher Education: A Success Story Starting from Kirkuk”*

M. Şerefettin CANDA

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amacımız, Prof. Dr. H. Hale Küniçen tarafından yazılan ve Türk tıp eğitimine ve Türk üniversitelerinin öğretim ve gelişimine çok önemli katkılar sağlayan “Biyografi” kitabının içerik ve bilgilerini incelemektir.

Enver Hasanoğlu, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Pediatrik Nefroloji Uzmanıdır. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (1984-1988), Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (1988-1992) dekanlığı ve iki dönem Gazi Üniversitesi (1992-2000) rektörü olarak görev yapmıştır.

Prof. Dr. Enver Hasanoğlu, Türkiye'deki üniversitelerin gelişiminde katkıda bulunmuş, yakından tanıklık etmiş, üniversitelerde önemli görevler üstlenmiştir.

Prof. Dr. Enver Hasanoğlu 1946 yılında Kerkük'te doğmuştur. Tıp eğitimi için Kerkük'ten İstanbul'a gelmiş ve 1969'da İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun olmuştur. 1969 yılında Hacettepe Tıp Fak. Çocuk Kliniğinde pediatri asistanı olarak göreve başlamıştır.

Pediatric uzmanı (1973) olduktan sonra, Glasgow Üniversitesinde 2 yıl (1976-1978) pediatrik nefroloji alanında çalışmış, uzmanlaşmış ve Türkiye'de pediatrik nefrolojinin öncülerinden birisi olmuştur.

1978 yılında doçent, 1983 yılında profesör olan Prof. Dr. Enver Hasanoğlu, emekli olana dek (1 Haziran 2013) 44 yıl sürekli olarak çalışmıştır.

Anahtar kelimeler: Enver Hasanoğlu, biyografi, pediatri uzmanı, pediatrik nefroloji, Gazi Üniversitesi rektörü

ABSTRACT

Our aim is to examine the contents and data of the “Biography” written by Prof. Dr. H Hale Küniçen about Prof. Dr. Enver Hasanoğlu who made very important contribution to Turkish medical education, teaching and development of Turkish universities. Prof. Dr. Enver Hasanoğlu is a pediatrician and pediatric nephrology specialist. Enver Hasanoğlu served as the Dean of Erciyes University Faculty of Medicine (1984-1988) and Gazi University Faculty of Medicine (1988-1992). He also served two terms as the President of the Gazi University (1992-2000).

Prof. Dr. Enver Hasanoğlu has contributed to the development of universities in Turkey, closely witnessed this period, and assumed important tasks.

Prof. Dr. Enver Hasanoğlu was born in 1946 in Kirkuk. He came to Istanbul from Kirkuk and graduated from Istanbul University Faculty of Medicine in 1969. Prof. Dr. Enver Hasanoğlu started as a pediatric assistant in the Children's Clinic at Hacettepe University in 1969.

After Enver Hasanoğlu became a pediatrician (1973), he worked for 2 years (1976-1978) in the field of pediatric nephrology at Glasgow University and specialized in the field of pediatric nephrology. Prof. Dr. Enver Hasanoğlu is one of the pioneers of Turkey in the field of pediatric nephrology.

Prof. Dr. Enver Hasanoğlu became associate professor in 1978 and was promoted to Professorship in 1983 and He worked continuously for 44 years until his retirement (June 1, 2013).

Keywords: Enver Hasanoğlu, biography, pediatric diseases, pediatric nephrology, Gazi university president (rector)

Alındığı tarih: 11.06.2018

Kabul tarihi: 22.06.2018

Yazışma adresi: Prof. Dr. M. Şerefettin Canda, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Inciralti - İzmir - Türkiye
e-mail: serafettin.canda@deu.edu.tr

GİRİŞ ve TÜRKİYE’DE TIBBIN TARİHSEL GELİŞİMİ

Türkiye’de tıp ve üniversite eğitiminde çağdaşlaşma, batılılaşma, uygarlaşma ve modernleşme çalışmalarının temeli II. Mahmud döneminde Tıphane-i Amire (14 Mart 1827)’nin kuruluşuna dek gider.

3 Aralık 1838 günü Viyana’dan İstanbul’a gelen Dr. Charles Ambroise Bernard (1808-1844), Galatasaray’ın yeni binalarında “Josephinum” örneğine göre, kadavra eğitiminin de verildiği ve Fransızca eğitim yapılan ilk Türk Tıp Fakültesini kurmuş ve geliştirmiştir (Mekteb-i Tıbbiyye-i Adliyye-i Şâhâne, 17 Şubat 1839) ⁽¹⁾.

1867 yılında, Kırımlı Aziz İdris Bey (1840-1878)’in öncülüğünde, Türkçe eğitime (1870) başlayan ilk Sivil Tıp Okulu “Mekteb-i Tıbbiye-i Mülkiye” kurulmuştur ⁽²⁾.

1897’de Almanlarla yapılan “Berlin Protokolü” ile Prof. Dr. Robert Rieder (1861-1913) ve Prof. Dr. Georg Deycke (1865-1938), 5 Haziran 1898’de İstanbul’a gelerek Gülhane Askeri Hastanesini kurmuştur (1898-1904). Daha sonra Prof. Dr. Julius Wieting (1904-1914) görev almıştır. Bu dönemde, Robert Rieder’in önerisi ile çok önemli bir gelişme olmuş ve Gülhane Askeri Tıp Fakültesi mezunları Almanya’ya uzmanlık eğitimi için gönderilmeye başlanmıştır ⁽³⁻⁵⁾.

Aslında, başlangıçtan bu yana, Türklerin ve Türkiye’nin tıp ve üniversite tarihi, aynı zamanda uygarlaşma yolundaki ilerleme tarihimizdir.

Tüm bu gayretli, özverili ve bilinçli çalışmalara karşın, bilimsel ve eğitsel gelişmeler, çağdaş dünya ile olan uygarlık yarışında, yeterli olamamıştır.

İstanbul Darülfünunu (1911-1933)’nda bir kısmı Almanya’da eğitim görmüş bazı değerli bilim insanları yetişmiş ise de Atatürk’ün önderliğindeki genç Cumhuriyet ile birlikte Türkiye’de yaşanan çağdaşlaşma, batılılaşma ve modernleşme yolundaki ilerlemelere ayak uyduramamıştır.

Bu nedenle, İsviçreli Pedagoji Uzmanı Prof. Dr. Albert Malche (1876-1956)’nin hazırladığı rapora göre, 31 Temmuz-1 Ağustos 1933’te Atatürk döneminde gerçekleşen üniversite reformunun ve İstanbul Üniversitesi adının alınmasının da amacı, genç kuşak-

ların daha iyi eğitilerek, Türkiye’nin bilimsel, teknoloji ve sosyal alanda üretken bir yapı kazanması ve çağdaşlaşmasıdır ⁽⁶⁾.

Bu dönemde, Almanya’dan Hitler rejiminden kaçan, çoğu Musevi asıllı Alman bilim insanları Türkiye’ye gelerek üniversite reform çalışmalarına katılmış, tıp alanında ve daha birçok bilimsel alanda Türk üniversitelerinin batılılaşma ve çağdaşlaşması için, güçlü ve gayretli bir biçimde çaba göstermişlerdir ⁽⁷⁻⁹⁾.

Gerek 1898’de (Rieder ve Deycke) gerekse 1933’te (Schwartz ve ark.) Almanya’dan Türkiye’ye gelen Alman bilim insanları, Türkiye’de karşılaştıkları, yaşadıkları ve tanıklık ettikleri olayları daha sonra kaleme aldıkları ve yayınladıkları “anılarında” yazmışlardır. Bunlardan özellikle Prof. Dr. Horst Widmann ^(10,11) ve Prof. Dr. Frank Neumark ^(12,13) ile hukukçu Prof. Dr. Ernest E. Hirsch’in ⁽¹⁴⁾ anılarını yazdıkları kitaplar önemlidir.

Böylece, Türk tıp ve bilim tarihinin, yazılı kaynakları, geçilen aşamalar ve durum saptaması açılarından, deneyimlerini paylaşmışlar, çok değerli belgeler bırakmışlar ve tarihe ışık tutmuşlardır (Tablo 1).

Bazı Türk bilim insanları ve üniversite rektörleri de yaşadıkları dönemlere tanıklık yapan, yaşadıkları olayları ve deneyimleri anlatan ve ışık tutan anıbiyografi türünde kitaplar yazmışlardır (Tablo 2).

Örneğin Kemal Kurdaş’ın “ODTÜ yıllarım: Bir Hizmetin Hikâyesi, 1961-1969”. (2001) ⁽¹⁵⁾, Prof. Dr. Aptullah Kuran’ın “Robert Kolej Yüksekokulundan Boğaziçi Üniversitesine” (2013) ⁽¹⁶⁾, Prof. Dr. Muvaffak Akman’ın “Yaşantımda Hacettepe ve Sonrası: Bir Emekli Rektörün Anıları” (1997) ^(17,18), Prof. Dr. Hakkı Bilgehan’ın “Öyküm: Bir Mübadilin Öyküsü” (2001) ⁽¹⁹⁾, Prof. Dr. Ömer Şarlak’ın “Kışladan Kampuse” (2004) ⁽²⁰⁾, Prof. Dr. Bahattin Baysal’ın “Üniversitelerde Altmış Yıl: Bilimle Geçen Bir Yaşam” (2004) ⁽²¹⁾, Dr. Ahmet Ayhan’ın “Türkiye’nin Teknoloji ile Sınavı: Bir Rektörün Anıları” (2008) ⁽²²⁾ sayılabilir.

Yurt dışında yaşayıp ve her zaman Türkiye’de tıp eğitiminin ilerlemesi için çaba gösteren ve Neurosurgery dergisinde “Neurosurgery 1999;45(5):1010-1014” “Yüz yılın cerrahı” seçilen ve nöroşirürjide “mikro cerrahinin babası” olan Prof. Dr. Gazi Yaşargil’in “Bir Beyin Cerrahinin Meslek

Yaşamı, Düşünceleri ve Anıları" (2000) adlı eseri de anılmaya değerdir ⁽²³⁾.

Son olarak Prof. Dr. Enver Hasanoğlu'nun "biyografi" niteliğindeki yaşam öyküsünü yazan Prof. Dr. H. Hale Küniçen'in "Enver Hasanoğlu: Kerkük'ten Başlayan Bir Başarı Hikâyesi: Bilim, Yönetim, Yükseköğretim" (2017) ⁽²⁴⁾ adlı kapsamlı eseri, büyük ve ciddi bir emek ürünü ve alanında en orijinal olanıdır.

Bu değerli eserler, Türk tıp ve üniversite tarihine ışık tutması ve ülkemizde sağlık ve eğitim alanındaki, var olan koşullar altında, verilen emeklerin değer bulması ve geleceğe ışık tutması ve Türkiye'nin aydınlık yarınlarını göstermesi açısından oldukça önemlidir (Tablo 2).

Tablo 1. 1897'de Almanlarla yapılan Berlin Protokolü ile daha sonra 1933 Üniversite Reformu ile Türkiye'ye gelen Alman Bilim Adamlarının kaleme aldıkları anı kitaplarına örnekler.

Prof. Dr. med. Robert Rieder (1861-1931)

Rieder R. FürdieTürkei, Bd. I. Jena, 1903

Prof. Dr. med Julius Wieting (1868-1922)

Wieting J. Gülhane "Festschrift". Scientificsection. Leipzig, 1909.

Prof. Dr. Albert Malche (1876-1956)

Malche A. Sur l'université d'Istanbul", May 29, 1932. İstanbul Ü Hakkında Rapor. MEB Yayınları, 1939: 59 (38).

Prof. Dr. Med Philip Schwarz(1894-1977)

Schwarz P. Notgemeinschaft Zur Emigration deutscher Wissenschaftlernach 1933 in die Türkei (Marburg: Metropolis-Verlag, 1995)(40).

Schwarz P. Kader Birliği:1933 sonrası Türkiye'ye Göç Eden Alman Bilim Adamları. Belge Yayınları; İstanbul, 2003, ISBN 9753442874(41).

Prof. Dr. Horst Widmann;

Widman H, Exileund Bildungshilfe: Die Deutschsprachige Akademische Emigration in die Türkeinach 1933. Bern: Lang Verlag, 1973.

Translation: İstanbul University, Kazancıgil A, Bozkurt S. No:3, İstanbul, 1981 (Ankara: Atatürk Reformu, 1988) (Atatürk ve Üniversite Reformu. Kabalıcı Yayınevi, İstanbul, 2000, pp.533 (42).

Prof. Dr. Frank Neumark (1884-1957);

Neumark F, Zuflucht am Bosporus: Deutsche Gelehrte, Politikerund Künstler in der Emigration 1933–1953 (Frankfurt: Knecht, [1980] 1995).

Idem, Bogaziçine Sığınanlar, Trans. Şefik Alp Bahadır, (İstanbul: Ercivan Matb. 1982).

Neumark F. Boğaziçi'ne Sığınanlar, Türkiye'ye İltica Eden Alman Bilim, Siyaset ve Sanat Adamları 1933-1953. Neden Kitap Yayıncılık, 2008.

Prof. Dr. Ernst E. Hirsch (20 Ocak 1902-29 Mart 1985);

Hirsch EE. Anılarım; Kayzer Dönemi, Weimar Dönemi, Atatürk Ülkesi. TÜBİTAK, Popüler Bilim kitapları (Almanca ilk basım 1982, Türkçe ilk basım 2007). 11. Basım, Öncü Basımevi, Ankara, 2008, s.398. ISBN 978 - 975 - 403 - 067 - 9

Bu eserler dikkatle okunursa görülür ki ülkenin siyasal ve sosyal koşulları ne olursa olsun, her birisi başlı başına Türkiye'de "Cumhuriyet döneminin" çağdaş uygarlık yolunda, bilgi, bilim, düşünce ve cesaretle, karşısına çıkan engelleri aşarak kat edilmiş, gençlerimize ümit veren, çok büyük ve destansı başarı öyküleridir.

2000'li yıllarda yapılan "Avrupa Üniversite Reformu"nun da temel amacı, dünyada gelişen dijital teknoloji ve "dijital devrim" ile birlikte, eğitimin her alanında ve bilimsel çalışmalarda çağdaş dünyanın gerisinde kalmamaktır.

Avrupa'nın yaşlı nüfusu dikkate alınırsa dünyadaki uygarlık yarışında Türkiye genç ve yetenekli nüfu-

Tablo 2. Türkiye'de üniversiteler ile ilgili, akademik personel, Rektör ve diğer kimselerce yazılan bazı anı kitaplarına örnekler.

Kemal Kurdaş (Bursa 1920-İstanbul 19 Nisan 2011) (1961-1969, Orta Doğu Teknik Üniversitesi Rektörü)

Kurdaş K. ODTÜ yıllarım "Bir Hizmetin Hikayesi" (1961-1969). İkinci Basım. ODTÜ Yayıncılık. Ankara 2004, 352 s.

Prof. Dr. Hakkı Bilgehan (İzmir 12 Nisan 1926- (1977-1980, Ege Üniversitesi Rektörü)

Bilgehan H. Öyküm (Bir Mübadilin Öyküsü). EÜ Basımevi, Bornova-İzmir, 2001, 174 s.

Prof. Dr. Aptullah Kuran (4 Aralık 1927, İzmir-1 Nisan 2002) (1971-1980, Boğaziçi Üniversitesi Rektörü)

Kuran A. Bir Kurucu Rektörün Anıları. Robert Kolej YO'ndan Boğaziçi Üniversitesine. Boğaziçi Üniversitesi Yayınları, İstanbul, 2013, 184 s. ISBN: 9786054238996.

Prof. Dr. Muvaffak Akman (Trabzon 1923-Ankara 10 Ekim 2012) (1974-1978, 1982-1992, Cumhuriyet Üniversitesi Rektörü) Akman M. Yaşantımda Hacettepe ve Sonrası: Bir Emekli Rektörün Anıları. Yalova: Emek Ofset Basımevi, 1995. 2. baskı Ankara: Meteksan A.Ş., 1997.

Ruşen Işın (Sivas 1946) (Sivas Cumhuriyet Üniv. Kurma Derneği Başkanı)

Işın R. Cumhuriyet Üniversitesi Kuruluş Çalışmaları (1966-1982). Önder Basımevi. Sivas, 2003, s. 110.

Prof. Dr. Ömer Şarlak (1996-2000, Malatya İnönü Üniversitesi Rektörü)

Şarlak Ö. Kışladan Kampuse. Alfa yayınları, Ankara, 2004, s.

Prof. Dr. Bahattin Baysal (Kırşehir 1922 - 6.09.2017);

Baysal B. Üniversitelerde Altmış Yıl. Bilimle Geçen Bir Yaşam. Alfa yayınları. 2004. S. ISBN 9752975283

Prof. Dr. Ahmet Ayhan (1950 Hüyük-5 Ekim 2008, Konya) (1993-2002, Gebze Teknol. Üniv. GTÜ Rektörü)

Ayhan A. Yüksek Türk Teknolojisinin Doğum Sancısı "Türkiye'nin Teknoloji ile Sınavı" Bir Rektörün Anıları. 2008, s. 352. ISBN 6055857080.

Prof. Dr. Mahmut Gazi Yaşargil (Lice 6 Temmuz 1925-)

Yaşargil G. Bir Beyin Cerrahinin Meslek Yaşamı, Düşünceleri ve Anıları. Turgut Yayıncılık. İstanbul 2000. S.235. ISBN 975-7958-36-0

su ile geleceğe dönük olarak, demokrasi yolunda ilerlediği ve laiklik ilkesine dikkat ettiği ölçüde, çok büyük bir avantaja ve parlak bir geleceğe sahiptir.

Bu nedenle, üniversitelerdeki genç nüfusumuzun, demokrasi ve insan haklarını daha çok dikkate alan, çağdaş eğitim yöntemleri ile eğitilmesi, YÖK yasasının yeniden düzenlenmesi ve aşırı merkezîyetçilikten kaçınılması, yarışmacı ortamın geliştirilmesi ve “etik” değerlerin daha çok dikkate alınması, tıp, teknoloji, bilim, kültür, sanat ve diğer alanlarda Türkiye’nin başarısını, saygınlığını ve refahını arttıracaktır ⁽²⁵⁾.

BİYOĞRAFİNİN ÖNEMİ

“Prof. Dr. Enver Hasanoğlu’nun Biyografisi”, ülkemizin tıp eğitimine, tıp tarihine ve yüksek öğre-



Resim 1. “Enver Hasanoğlu: Kerkük’ten Başlayan Bir Başarı Hikayesi” (Bilim, Yönetim, Yükseköğretim) ⁽²¹⁾.

timine “bir kesit” niteliği taşımaktadır, birinci elden bilgiler vermektedir ve bu nedenle, güncel olarak önem ve değer kazanmaktadır (Resim 1).

Prof. Dr. Enver Hasanoğlu’nun yaşam öyküsünün, Prof. Dr. H. Hale Künüçen tarafından, “biyografi” olarak başarılı ve sistematik bir biçimde derlenmiş olması, Enver Hasanoğlu’nun içinde yer aldığı çevre ve yapmış olduğu görevler ve bu görevlerin zaman aralığı nedeniyle Türk tıp ve üniversite tarihi açısından çok değerli bir tanıklık ve belge niteliği taşımaktadır ⁽²⁴⁾.

Çünkü bu dönem, “Alman ekolu” etkisi altında yapılan “1933 Üniversite Reformu”ndan sonra, Türkiye’de üniversitelerin “Anadolu’ya yayılması” ve üniversitelerde “Amerikan” eğitim sisteminin etkisini gösterdiği ve giderek YÖK’ün merkezîyetçi sisteminin devreye girdiği bir yeni evreyi temsil etmektedir.

Gerçekte bu dönem, Türk yüksek öğretiminde, Ankara’da Orta Doğu Teknik Üniversitesi (ODTÜ)’nin kurulması (15 Kasım 1956) (Rektör Kemal Kurdaş, 1961-1969) ile Ankara’da Prof. Dr. İhsan Doğramacı’nın “Hacettepe Üniversitesi” Tıp Fakültesi (1963) ve Hacettepe Üniversitesi (HÜ) (1967)’ni kuması, İstanbul’da Boğaziçi Üniversitesi (BÜ)’nin kurulması (1971) (Rektör Prof. Dr. Aptullah Kuran, 1971-1980) ile başlayan yeni bir aşamadır.

Bu dönemde, üniversite merkezi giriş sınavlarının devreye girmesi ve sonuçta özellikle Prof. Dr. Altan Günalp (1933-1988) tarafından, saygın bir kurum olarak kurulan ÖSYM (Güenalp Dönemi: 22 Kasım 1974-1988)’nin başarısı, toplumda olağanüstü saygı uyandırmış ve bu dönemin en önemli simgelerinden birisidir.

Enver Hasanoğlu, hem İstanbul Tıp Fakültesinde hem de Hacettepe Tıp Fakültesinde eğitim görmüş olmakla, Türkiye’deki tıp ve üniversite eğitimini çok yönlü olarak doğrudan yaşamış, öğrenmiş, eleştirel olarak yaklaşabilmiştir. Hem İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi hem de Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Türkiye’ye ulusal ve uluslararası düzeyde tanınmış çok sayıda değerli, saygın ve yıldız bilim adamı yetişmesinde ve halk sağlığının gelişmesinde öncü rol oynamış ve aynı zamanda Anadolu’daki birçok yeni tıp fakültelerinin kurucu fakülteleridir.

Örneğin, İstanbul Tıp Fakültesi 1969 yılı mezunlarından Prof. Dr. Aziz Sancar (8 Eylül 1946, Savur, Mardin) 2015 Nobel Kimya Ödülü'nü almaya layık görülmüştür.

Aslında bu ödül, "1933 Üniversite Reformu" öncesinde ve sonrasında Türkiye'de üniversitelerimizde ve tıp fakültelerindeki eğitimin ve bilimsel düzeyin yükseltilmesi ve çağdaşlaşması, toplum sağlığının ilerletilmesi için yapılan çok yoğun, özverili ve ardışık çalışmaların uluslararası alanda da değer bulması anlamı taşımaktadır.

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi 1969 yılı mezunlarından Prof. Dr. Enver Hasanoğlu da, Kerkük'ten gelerek, Türkiye'de üniversite eğitimi görmüş ve Hacettepe Üniversitesine asistan olduğu yıllardan, emekli olduğu 1 Haziran 2013 gününe dek geçen 44 yıl boyunca, aralıksız olarak, Türkiye üniversitelerinde ve tıp fakültelerinde önemli görevler yapmış, tüm gelişmelere katkısı olmuş, yakından tanıklık etmiştir.

Prof. Dr. Enver Hasanoğlu bulunduğu tüm görevlerde ve kurullarda daima "açık sözlü", "özgün" ve "yürekli" bir akademik birey olarak görev yapmış, "insan faktörünün" değerine daima önem vermiş ve bu tutumu ona saygı duyulmasına yol açmıştır ⁽²⁶⁾.

Bu özellikler ise Türkiye'de yüksek öğreniminin gelişmesi ve ilerlemesinin yanı sıra YÖK sistemi ile yönetilmeye başlayan üniversitelerimizde "demokrasi kültürünün" gelişmesi açısından da çok önemli nitelik ve değerlerdir ki üniversitelerimizde ilerlemenin sağlanması ve bilim insanlarının potansiyelinin açığa çıkması açısından "anahtar" niteliğindedir.

Prof. Dr. Enver Hasanoğlu'nun "anılarını" derli toplu ve özenli bir belge olarak toplumun bilgisine ve dikkatine sunması, Türk tıp ve üniversite tarihinin yazılı belgeleri açısından çok önemli "özgün", "nitelikli" ve "değer üreten" bir katkıdır ve örnek bir tutumdur.

Kanımcı, kitap bu açıdan incelenir ve bu açıdan değerlendirilirse dönemiyle ilgili olarak, Türkiye'de tıp fakülteleri ve yüksek öğrenim ile ilgili gelişmeleri anlayabilmek açısından, çok değerli bilgileri ve değerlendirmeleri içerdiği görülecektir.

Prof. Dr. Enver Hasanoğlu, akademik görevlerinin yanı sıra dekanlık, rektörlük ve YÖK üyeliği gibi

görevlerde bulunduğu için bu yapıt tarihe mal olmuş çok önemli bilgileri, tanıklıkları ve saptamaları içermektedir.

Bu özellikleri ile kitap, özellikle rektörler için de son derece öğretici bir "el kitabı" niteliğindedir. Bütün gençlerin, akademik personelin, rektörlerimizin, aydınlarımızın ve hekimlerimizin bu kitabı okumasında, pek çok yarar ve öğrenecekleri çok şey vardır.

Hekimlik, bilim insanı, dekanlık, rektörlük ve YÖK üyeliği, Sivil Toplum Kuruluşu (STK) üyeliği ve yöneticiliği gibi görevlerde yapılan hizmetlerin Anadolu ve Türkiye açısından ve "kendi sosyal-kültürel ve ekonomik gerçeklerimizden" bağımsız düşünülmesi olanaksızdır.

ENVER HASANOĞLU'NUN YAŞAM ÖYKÜSÜ ve EĞİTİMİ

Enver Hasanoğlu 1 Haziran 1946 tarihinde Kerkük'ün Kifri (Selahiye) ilçesinde doğmuştur.

1951 yılında babasının ilköğretmeni olarak, Kerkük'e bağlı Tuzhurmatu kasabasına tayininin çıkması sonucu henüz 5 yaşında iken ilkökula ilk adımını Tuzhurmatu'da atmıştır. İlköğrenimi, Latin harfleriyle hazırlanmış Türk alfabesi ile yapmıştır.

İlköğrenimini, Tazehurmatu, Karatepe ve Kifri ilkokullarında tamamladıktan sonra, 1961 yılında Kifri Ortaokulunu bitirmiştir.

Daha sonra, Kerkük'e gelerek Kerkük Lisesine yazılmış ve 1963 yılında Kerkük Lisesi fen kolundan mezun olmuştur.

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesine girmiş ve 1969 yılında, doktor olarak mezun olmuştur.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimi görmüş (Ekim 1969-Ekim 1973), bu dönemde çok sayıda tanınmış hocalar ile birlikte çalışmış ve onların bilgi, görgü, birikim ve deneyimlerinden yararlanmıştır.

1973 yılında, kendi iradesiyle karar vererek Türk vatandaşlığına geçmiş ve Kerkük doğumlu bir Türk vatandaşı olmuştur.

Bu arada, Pediatri Kliğinden arkadaşı Dr. Alev Bingöl (Prof. Dr.) ile 18 Şubat 1974 tarihinde evlen-

miş, Ankara’da akademik yaşamına devam etmiştir. Bir kız (Başak) ve bir erkek çocuk (Kerem) babası olmuştur.

1975’te, Prof. Dr. İhsan Doğramacı’nın da öncelikli ilgi alanı olan Pediatrik Nefroloji Bilim Dalına geçmiştir. 1976-1978 döneminde Glasgow Üniversitesine giderek iki yıl pediatrik nefroloji alanında çalışmış, pediatrik nefroloji alanında uzmanlaşmış ve Türkiye’de pediatrik nefrolojinin öncülerinden birisi olmuştur ⁽²⁷⁾.

Türkiye’de pediatrik nefroloji konusundaki gelişmeler, nefrotik sendrom, çocuk böbrek hastalıkları ve çocuklarda böbrek iğne biyopsisi yapılması ve patolojik olarak incelenmesi, diyaliz uygulanması ve bu hastalarda diyet uygulanması çocuk sağlığı açısından, dönemin çok önemli gelişmeleridir.

“Kronolojik olarak sıralarsak Faik Tanman (Chicago, Michael Keese Tıp Merkezi, 1960-1962), sıvı-elektrolit modasına uyarak, Keriman Tınaztepe (Philadelphia-St. Christopher Hastanesi, 1961-1964), Alphan Cura (Paris, Necker Hastanesi, 1969) nefropatolojinin aşama yaptığı yıllarda, Ümit Saatçi (Texas Üniversitesi, 1971), Ayfer Gür Güven (Yale Üniversitesi, 1972-1974), Necmiye Tümer (Pittsburgh Üniversitesi, 1973-1975), Ayşin Bakkaloğlu (Glasgow Üniversitesi, 1975-1977), Aydan Şirin (Great Ormond St, Londra, 1976-1978), Enver Hasanoğlu (Glasgow Üniversitesi, 1976-1978), Sevgi Mir (Helsinki, 1977-1979) nefrotik sendromun ön planda olduğu yıllarda nefroloji eğitimi almak üzere yurt dışına gitmişler ve döndüklerinde İstanbul (1972), Ankara (1972 ve 1975), İzmir (1978), Adana (1978), Kayseri (1979) gibi merkezlerde pediatrik nefrolojinin kurulması-gelişmesi, hemodiyaliz-periton diyalizi ve pediatrik transplantasyonun başlatılmasına öncülük etmişlerdir.” ⁽²⁷⁾.

Enver Hasanoğlu İngiltere dönüşü, Hacettepe Üniversitesinde doçent olmuş (1978) ve 1983 yılında profesörlüğe yükseltilmiştir.

Enver Hasanoğlu’nun iki yüzden çok Türkçe, İngilizce pediatri ve pediatrik nefroloji alanında yayını bulunmaktadır.

Sonuçta, Kerküklü genç Enver Hasanoğlu, ailesinden ayrılarak, eğitim için geldiği Türkiye’de, hem kendisini yetiştirmiş hem de aldığı tüm bu görevleri

örnek bir biçimde yerine getirmiş, Türkiye’nin tanınmış bir akademisyeni olarak üstün başarı göstermiş, ayrıca Türkiye’de pediatrik nefrolojinin öncülerinden birisi olmuş ve başkalarına da “örnek” ve “umut ışığı” olmuştur.

Kifri, Kerkük’ün en eski ilçelerinden birisidir, okuryazar oranı, kültürel ve entelektüel düzeyi yüksektir ⁽²⁸⁾.

Enver Hasanoğlu da, aşağıda belirtildiği gibi, Kerkük ve Kifri’nin yetiştirdiği özgün “değerlerden” ve içinde bulunduğu topluma “değer” katan birisidir.

“Kifri şehrinin yetiştirdiği değerli ve idealist şahsiyetlerle Irak Türklerinin kültürel ve sosyal ve edebiyat yaşamına büyük katkıları olmuştur. Bunların başında rahmetli Abdülhekim Reji, Reşit ve Hurşit Kâzım kardeşler, Musa Zeki, Rifat Yolcu, Prof. Dr. Hidayet Beyatlı ve eşi Dr. Nilüfer Beyatlı, Enver Zeynel Abidin, Prof. Dr. Yunus Müftü ve Rektör olan Prof. Dr. Enver Hasanoğlu gelmektedir” ⁽²⁹⁾.

ÜNİVERSİTELERİN ANADOLU’YA YAYILMASI

Hacettepe Üniversitesinin ve Çocuk Kliniğinin kurucusu olan Prof. Dr. İhsan Doğramacı (3 Nisan 1915, Erbil-25 Şubat 2010, Ankara)’nın da Erbil doğumlu ve annesinin Kerkük doğumlu olmasının etkisi ile olsa gerek, Enver Hasanoğlu ile yakın dostluğu oluşmuş ve arasındaki “hoca”, “asistan” diyalogu, Türk tıp tarihinde önemli bir yeri olan ve çağdaş Türk patolojisinin kurucusu (1904) Prof. Dr. Hamdi Suat Akanar (1873-1936) ile “Behçet hastalığını tanımlayan” (1936) öğrencisi Prof. Dr. Hulusi Behçet (1889-1948) arasındaki “hoca”, “öğrenci” diyaloguna benzemektedir ⁽³⁰⁻³⁵⁾.

Yükseköğretim Kurulu (YÖK)’nun kurucusu Prof. Dr. İhsan Doğramacı, YÖK Başkanlığı görevini 11 yıl (21 Aralık 1981-30 Aralık 1987-31 Aralık 1987-09 Temmuz 1992) sürdürmüş, bu dönemde, üniversitelerde yönetimde “merkezileşme” yanı sıra Anadolu’da yeni üniversiteler kurulmaya başlamıştır.

1980’de Kayseri’ye giden Enver Hasanoğlu, Erciyes Üniversitesinin özellikle de Tıp Fakültesinin kurulmasında ve şekillenmesinde büyük emek harcamıştır.

1984'te Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi dekanı (1984-1988) olarak atanmış ve bu görevi başarı ile yerine getirmiştir.

Daha sonra Ankara'da Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesinin "aşama" yapmasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi dekanı (6 Ekim 1988-1992) ve iki dönem Gazi Üniversitesi rektörü (1992-1996 ve 1996-2000) olarak önemli hizmetler yapmıştır.

Gazi Üniversitesi rektörlüğü görevi sonrasında, Prof. Dr. Mehmet Haberal'ın daveti ile Başkent Üniversitesinde de önemli görevler üstlenmiştir:

- Başkent Üniversitesi hastaneler koordinatörlüğü (2000-2006),
- Stratejik Araştırmalar Merkezi müdürlüğü,
- Sağlık Bilimleri Enstitüsü müdürlüğü.

Yükseköğretim Kurulu "YÖK" üyeliğine atanmıştır (18 Haziran 2006) ve YÖK başkanlığı için adı geçmiştir.

Yine Ankara'da Bilkent Üniversitesinin üst yönetiminde görev almıştır.

Ayrıca, "Bilkent Erbil College" yönetim kurulu üyeliği (2010) yapmıştır.

Birçok bilimsel derginin editör kurulunda yer almıştır.

Editör kurul üyelikleri başlıca şunlardır:

- Turkish Journal of Pediatrics
- Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları dergisi
- Türkiye klinikleri
- "Journal of The Greek Pediatric Society"
- "Journal of Romanian Pediatric Society"
- "Asian Journal of Pediatric Practice"

Tıp eğitimi ile ilgili derneklerde görev alarak, gençlerin daha iyi yetişmesi, iletişimin sağlanması, bilimsel gelişmenin sağlanması, demokrasi kültürünün gelişmesi ve toplumun aydınlanmasında emeğini esirgememiştir.

REKTÖRLÜK DÖNEMİNDE (1992-2000) ULUSLARARASI İLİŞKİLER

Rektör Prof. Dr. Enver Hasanoğlu, Gazi Üniversitesi rektörü olarak, dünyaca tanınan devlet adamları, cumhurbaşkanları, liderler ve bilim insanları ile buluşmuş, bazılarını doktora payesi vermiştir.

Örneğin, Azerbaycan Cumhurbaşkanı Ebül Fez Elçibey, Filistin Devlet Başkanı Yaser Arafat vb.

Ayrıca düzenlenen kongrelerde ve sempozyumlarda devlet başkanları ve liderlerle görüşmeler yapmış, örneğin Suudi Arabistan Emiri El Baha, Ürdün Sağlık Bakanı, KKTC Cumhurbaşkanı Mehmet Ali Talat, Suriye Başbakanı Naci El Utri belirtilebilir.

Ortadoğu ülkeleri üniversiteleri ve üst yönetimleri ile çok iyi Arapça bilmesinin de katkısı ile üst düzeyde iletişim kurma olanağı bulmuştur.

SİVİL TOPLUM ÖRGÜTLERİNDEKİ ÇALIŞMALARI

"Kısa adı TMPD, UMEMPS, UNIPSTR, IPA, IPAF olan sivil toplum kuruluşlarında (STK) ve daha birçok mesleki dernek, birlik ve vakıflarda önemli görevler üstlenmiştir."

Türkiye'nin öncü kuruluşları olan bu STK'nın bazıları şunlardır:

- Türkiye Milli Pediatri Derneği (1984), kurucusu İhsan Doğramacı'dır. Derneğin (23.12.1998/18.11.2000) dönemi başkanlığını Prof. Dr. Enver Hasanoğlu yapmıştır.
- Türk Dünyası Pediatri Birliği (1993),
- Ortadoğu ve Akdeniz Ülkeleri Pediatri



Resim 2. 20-21 Temmuz 2017 tarihlerinde Bişkek (Kırgızistan)'da yapılan, Uluslararası Pediatri Birliği (IPA) 'Newborn Maternal Health Workshop' toplantısında Prof. Dr. Enver Hasanoğlu'na Kırgızistan Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Anne-Çocuk Sağlığı Merkezi tarafından "Fahri Profesörlük" ünvanı verilmiştir.

Dernekleri Birliği (1961),

- Türkiye Azerbaycan Dostluk, İş Birliği ve Dayanışma Vakfı (1993).

Birçok bilimsel toplantılarda, kongrelerde, yurt dışında Türkiye'yi en iyi biçimde temsil etmiştir.

20-21 Temmuz 2017 tarihlerinde Bişkek (Kırgızistan)'te yapılan, Uluslararası Pediatri Birliği (IPA)'nin düzenlemiş olduğu "Newborn Maternal Health Workshop"unda Prof. Dr. Enver Hasanoğlu'na Kırgızistan Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Anne-Çocuk Sağlığı Merkezi tarafından "fahri profesörlük" unvanı verilmiştir (Resim 2).

Güncel olarak, Prof. Dr. Enver Hasanoğlu, Bilkent Üniversitesi, Varşova Üniversitesi, Yunus Emre Enstitüsü ile birlikte Türkiye Azerbaycan Dostluk İş Birliği Dayanışma Vakfı (Başkan Enver Hasanoğlu) tarafından, 25-28 Eylül 2018'de, Polonya Varşova Üniversitesinde yapılacak olan 13. Uluslararası Büyük Türk Dili Kurultayı düzenlenmesine katkı verdiği görülmektedir.

BABA ÖĞRETMEN HASAN BEYİN ETKİSİ

Enver Hasanoğlu'nun kişilik özelliklerine ve çalışmalarına baktığımızda, biyografide de belirtildiği gibi, rahmetli babası Kifri'de bir öğretmen olan Hasan Bey (Hasanoğlu)'in çok önemli etkisini ve izlerini görmekteyiz.

Örneğin, işini iyi yapmayan ve savsaklayan Kerkük Milli Eğitim Müdürü "yanlış işlerinden" dolayı görevden alınınca, ona çektiği telgrafta baba öğretmen Hasan Bey şöyle demiştir:

"Sizi tebrik ediyorum, toz toprak içinde, köy, kasaba dolaşmaktan kurtuldunuz!"⁽²⁴⁾.

Baba öğretmen Hasan Bey'in yazdığı bu "ironi" içerentümceler ve bu "duruş"un, Enver Hasanoğlu'nun yaşamında kendisine hep "düstur" edindiği görülmektedir.

Elbette ki bu tür aile öyküleri ve görenekler gençler ve yeni yetişenler için hep "yol açıcı", "yüreklendirici" örnekler ve çok değerli kültürel zenginliklerdir.

Enver Hasanoğlu'nun yaşam öyküsü, "Misak-i Milli" sınırları içinde olmasına karşın, sınırlarımız dışında yaşayan ve içinde "Türkiye sevdası" bulunan değerlerimizin, Türkiye için ne denli önemli hizmet-

ler ürettiğinin eşsiz bir örneğidir.

Akademik ve yönetsel üniversite hizmetleri; bilimsel, etik, çalışkanlık, yeterlilik, güvenilirlik, demokratlık, girişimcilik, özü-sözü bir olmak vb. değerler yanı sıra yetiştirdiği toplum ve çevre ile aileden alınan bireysel "kültürel" birikimlere, göreneklere ve "demokrasi kültürüne" de gereksinim gösterir.

Bu değerleri kısaca şöyle sayabiliriz:

"Objektiflik, dürüstlük, vatan sevgisi, insan sevgisi, liyakat, insan hak ve hukukuna saygı göstermek, devletin ve halkın çıkarını öncelemek, saydam olmak, gençlere olumlu örnekler ortaya koymak, "yanlış" karşısında korkuya kapılmamak ve özgüvenini yitirmemek, yokları var etmek için çalışmak, sorunlara çözüm üretmek, içinde yaşadığı toplumun sorunlarına çözüm üretmek, dünyadaki güncel gelişmeleri ilgiyle izlemek ve duyarlı olmak vb." değerlerdir.

Enver Hasanoğlu'nun yaşamında, eşi Prof. Dr. Alev Hasanoğlu'nunda büyük yeri ve başarılarında çok önemli katkısı olduğu görülmektedir.

SONUÇ

Sonuç olarak, Sayın Prof. Dr. Enver Hasanoğlu, Türkiye'nin yetiştirdiği ve toplumumuza "değer" katan, seçkin bilim insanlarından, aydınlarından ve "cesur yüreklerinden" birisidir.

Çalışmaları, 2000'li yıllardaki "Avrupa Üniversite Reformu" ilkelerine uygunluk göstermektedir.

Prof. Dr. Enver Hasanoğlu'nun bu kitabı, "yaptığı işlerden dolayı hesap vermek" bakımından örnek nitelik taşımaktadır.

Gazi Üniversitesi, Erciyes Üniversitesi, Başkent Üniversitesi, Bilkent Üniversitesine büyük hizmetleri olmuş, YÖK üyesi olarak özellikle de Anadolu'da yeni kurulan üniversitelere çok önemli katkılarda bulunmuştur.

Türkiye'de pediatrik nefrolojinin kurucularından birisidir.

Prof. Dr. H. Hale Künuçen'in yazmış olduğu biyografi kitabı (Enver Hasanoğlu: Kerkük'ten Başlayan Bir Başarı Hikâyesi-Bilim, Yönetim, Yükseköğretim), Güneş Tıp Kitabevi tarafından, Ankara'da 2017 yılında yayınlanmıştır.

Çok güzel, incelikli, özgün ve çok özel bir baskı içinde özenle hazırlandığı görülmektedir.

Anlatım dili; son derece arı, yalın ve akıcı, sistematik, öğretici, etkileyici, özetleyici ve ilgi çekicidir.

Beş yüz otuz dokuz sayfa olan kitabın son kırk dört sayfası belge niteliğindeki çok değerli fotoğrafları içermektedir.

Kitabın önsözü Prof. Dr. Ali Doğramacı tarafından yazılmıştır ve burada Enver Hasanoğlu'nun "Türkiye'ye hizmet etme sevdasının ardındaki duygusal temeli" anlatmaktadır.

Türkiye'nin yaşadığı, son yarım yüzyıl içinde, üniversitelerin gelişme felsefesindeki değişim açısından çok değerli bilgileri içeren bu kitap, özellikle üniversitemiz ile ilgili bilgi edinmek, öğrenmek ve anlamak isteyen gençler, aydınlar ve geleceğin akademisyenleri tarafından okunmalıdır.

Ayrıca, bu kitabın üniversitelerin akademik üyeleri ile yönetsel görevlerde bulunanlar tarafından da okunmasının gerekli olduğunu, "geleceğe ışık tutan" ve "ufuk açıcı" bir nitelik taşıdığını, "liderlik özelliği taşıyan gençlerimizi" yüreklendirmenin çok önemli olduğunu düşünüyorum.

Enver Hasanoğlu'nun biyografi kitabı, ayrıca Türk tıp ve üniversite tarihinin önemli bir kesitine, yani YÖK dönemi uygulamalarına, ışık tutan, özgün bir bakış getiren, belgesel bir kitap olması yanı sıra güncel olarak çok değerli bir "ders" ve bir "düstur" niteliği taşımaktadır.

Kitap tüm bu özellikleri ile güncel olarak toplumu geliştirecek ve ilerletecek yolun, teknolojik gelişmelere ayak uydurmak yanı sıra aydınlık düşünceli, "erdemli" (faziletli) insan yetiştirmek ve "erdemli olmak" temel düşüncesi ile Türk eğitim tarihinde önemli yeri bulunan Balasagunlu Yusuf (Has Hacı) (Balasagun 1015-Kaşgar 1077) tarafından yazılmış olan Kutagu Bilig (1069-1070)'i anımsatmaktadır⁽³⁶⁾.

Eskiden beri, İpek Yolu üzerinde, doğudan batıya doğru hareket ederek ve böylece yeni kütürlerle ve inançlarla karşılaşarak yaşaya gelen Türk toplumunun, uygarlaşma yolunda ilerlemesi ve dünyada saygın bir yer edinmesi için "Balasagunlu Yusuf'tan Kerküklü Enver Hasanoğlu'na" dek, insanlığın ve Türk toplumunun, "erdemli insan" yetiştirmesi gere-

ğinin önemi değişmemiştir.

Türkiye'nin "Cumhuriyet dönemi" boyunca kuşaklar boyu yaşayacak olan en büyük başarısı, eğitim ve öğretim sisteminde çağdaş ve bilimin aydınlık izinde yürüyen, erdemli bireyler yetiştirmesidir. Cumhuriyetimizin Kurucusu Atatürk, "En gerçek yol gösterici bilimdir ve fendir." diyerek bu yolu göstermiştir. Bu ideale büyük hizmet yapmış olan tüm büyüklerimize, bilim insanlarımıza saygı duyuyoruz. Prof. Dr. Enver Hasanoğlu'nun da tüm yaşamını bu uğurda harcamış olduğu görülmektedir.

Prof. Dr. Enver Hasanoğlu'nu yaşam öyküsünü, Türk tıp ve yüksek öğrenimi tarihi içindeki gelişmelerle ilişkilendirerek, özgün biçimde kaleme alan ve Türk tıp ve üniversite tarihine ışık tutan birinci elden bilgilerin sağlıklı bir biçimde tarihteki yerini almasını sağlayarak çok önemli bir görevi yerine getirmiş olan Prof. Dr. H. Hale Künüçen'i ve kitabı özgün ve özenli biçimde basımını sağlayan Güneş Kitabevi'ni de bu başarısından dolayı kutlamak gerekir.

KAYNAKLAR

1. Öztürk H, Karasu C. Mekteb-i Tıbbiye-i Adliye-i Şahane'nin kurucusu Charles Ambroisse Bernard'ın eserleri ve Osmanlıya etkileri üzerine bir değerlendirme. Adli Tıp Bülteni. 2014;19(3):125-34.
2. Altıntaş A. Sivil Tıp Eğitimi (Mülki Tıbbiye'nin Kuruluşu. Ed: H. Hatemi, A. Altıntaş. Türk Tıp Eğitiminin Önemli Adımları. İstanbul: CSA Global Publishing, 2006; 118-24.
3. Rieder R. FürdieTürkei, Bd. I. Jena, 1903.
4. Wieting J. Gülhane "Festschrift". Scientificsection. Leipzig, 1909 Şen D. Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Genel.
5. Şen D. Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nın Tarihçesi. Ulusal Cerrahi Derg 2005;21(2):163-7.
6. Malche A. Sur l'université' İstanbul", May 29, 1932. İstanbul Ü Hakkında Rapor. MEB Yayınları, 1939: 59.
7. Schwarz P. Notgemeinschaft Zur Emigrationdeutscher Wissenschaftlernach 1933 in die Türkei (Marburg: Metropolis-Verlag, 1995) (40).
8. Schwartz P. Kader Birliği:1933 sonrası Türkiye'ye Göç Eden Alman Bilim Adamları. Belge Yayınları; İstanbul, 2003, ISBN 9753442874(41).
9. Arnold R. (Reisman). Nazizmden Kaçanlar ve Atatürk'ün Vizyonu. çev. Gül Çağalı Güven, Türkiye İş Bankası Kültür Yayınları, 2011.
10. Widman H, Exileund Bildungshilfe: Die Deutschsprachige Akademische Emigration in die Türkei nach 1933. Bern: Lang Verlag, 1973.
11. Widman H. Exilund Bildungshilfe: Diedeutschsprachigeakademische Emigration in die Türkei nach 1933 (Bern/Frankfurt), Çeviri: Atatürk ve Üniversite Reformu, Prof. Dr. Aykut Kazancıgil ve Doç. Dr. Serpil Bozkır, 2000, Kalcı Yayınları, İstanbul, s.533.

12. Neumark F, Zuflucht am Bosphorus: Deutsche Gelehrte, Politiker und Künstler in der Emigration 1933-1953 (Frankfurt: Knecht, [1980] 1995).
13. Neumark F. (Idem) Bogaziçine Sığınanlar, Trans. Şefik Alp Bahadır, (İstanbul: ErcivanMatb. 1982).
14. Hirsch EE. Anılarım; Kayzer Dönemi, Weimar Dönemi, Atatürk Ülkesi. TÜBİTAK, Popüler Bilim kitapları (ilk basım 2007). 11. Basım, Öncü Basımevi, Ankara, 2008, s.398. ISBN 978 – 975 – 403 – 067 - 9
15. Kurdaş K. ODTÜ yıllarım “Bir Hizmetin Hikayesi” (1961-1969). İkinci Basım. ODTÜ Yayıncılık. Ankara 2004, 352 s.
16. Kuran A. Bir Kurucu Rektörün Anıları. Robert Kolej YO’ndan Boğaziçi Üniversitesine. Boğaziçi Üniversitesi Yayınları, İstanbul, 2013, 184 s. ISBN: 9786054238996.
17. Akman M. Yaşamımda Hacettepe ve Sonrası: Bir Emekli Rektörün Anıları. Yalova: Emek Ofset Basımevi, 1995. 2. baskı Ankara: Meteksan A.Ş., 1997.
18. Işın R. Cumhuriyet Üniversitesi Kuruluş Çalışmaları (1966-1982). Önder Basımevi. Sivas, 2003, s.110.
19. Bilgehan H. Öyküm (Bir Mübadilin Öyküsü). Ege Üniversitesi Basımevi, Bornova-İzmir, 2001, 174 s.
20. Şarlak Ö. Kışladan Kampuse. Alfa yayınları, Ankara, 2004,
21. Baysal B. Üniversitelerde Altmış Yıl. Bilimle Geçen Bir Yaşam. Alfa yayınları. 2004. S. ISBN 9752975283
22. Ayhan A. Yüksek Türk Teknolojisinin Doğum Sancısı “TÜRKİYE’NİN TEKNOLOJİYLE SINAVI” Bir Rektörün Anıları. 2008, s.352. ISBN 6055857080.
23. Yaşargil G. “Bir Beyin Cerrahinin Meslek Yaşamı, Düşünceleri ve Anıları”. Turgut yayıncılık. İstanbul 2000. s.235.
24. Hale Küntüçen. Enver Hasanoğlu: Kerkük’ten Başlayan Bir Başarı Hikayesi-Bilim, Yönetim, Yükseköğretim, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara 2017.
25. Canda MŞ. 2000’li yıllara doğru YÖK ve Üniversitelerimiz. İmage Basımevi, Konak-İzmir, 1997. ISNB 975-96170-2-1, s.50.
26. Mustafa İSEN. Gündem: Mum Gibi Yanan Kerkük ve Prof. Dr. Enver Hasanoğlunun Hatıraları. Türk Dili 2017, 103-105.
27. Güven Gür A, Bakkaloğlu A, Ehrich J. Türkiye’de Çocuk Nefrolojisinin Kuruluşu, Gelişimi, Bugünkü Düzeyi. Turk Neph Dial Transpl. 2013;22(2):137-47. <https://doi.org/10.5262/tndt.2013.1002.01>
28. Necat Kevseroğlu. Kitaplar Arasında, Enver Hasanoğlu: Kerkük’te Başlayan Bir Başarı Hikâyesi. Kerkük Vakfı. <http://www.kerkukvakfi.com/tr/content/283>.
29. İzzettin Kerkük 20.7.2011 Kerkük Hatıralarım V, <http://www.irakturkleri.org/makalegoster.php?makale=43>.
30. Satar G, Kadioğlu S. Hamdi Suat-Hulusi Behçet: an affective-trainee - tutorrelationshipfromTurkishmedicalhistory. Turk Patoloji Derg. 2011;27(3):181-4. <https://doi.org/10.5146/tjpath.2011.01072>
31. Behçet H. Hamdi Hoca. Deri Hastalıkları ve Frengi Kliniği Arşivi. 1936;3(13-14):1155-6.
32. Canda MŞ. Prof. Dr. Hamdi Suat Aknar’ın ve çalışmalarının, ölümünün 70. yılında, Türk Tıp Tarihi açısından güncel önemi. Türkiye Ekopatoloji Dergisi. 2006;12(1):1-10.
33. Canda MŞ. Hamdi Suat Aknar (Türkiye’de Nöropatoloji Gelişimi; Düünden bugüne). Türkiye Ekopatoloji Dergisi. 2005;11(3):93-105.
34. Canda MŞ. Hamdi Suat Aknar (1973-1936) - Slide Share, <https://www.slideshare.net/SerafettinCanda/hamdi-suataknar19731936>.
35. Canda MŞ. Prof. Dr. Hamdi Suat Aknarwho has established the cancer control study in Turkey; the scientific importance and value, in the 82nd anniversary of death. April 19, 2018, Atatürk Training and Research Hospital, Conference Hall, İzmir (Presentation). Reserch Gate.
36. Balasagunlu Yusuf “Yusuf Has Hacib”. Kutadgu Bilig. (Reşit Rahmeti Arat, Çev.). İkinci Baskı. Ankara: Türk Tarih Kurumu, 1974.

What are the important risk factors for the obesity in the children three to six years of age: A cross-sectional study

Üç-altı yaş arasındaki çocuklarda obezite için önemli risk faktörleri nelerdir: Kesitsel bir çalışma

Pınar EDEM¹, Özlem ÜZÜM², Tolga İNCE³, Nur ARSLAN⁴, Türkan GÜNAY⁵, Adem AYDIN³

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Nöroloji Ünitesi, İzmir, Türkiye

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

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sosyal Pediatri Ünitesi, İzmir, Türkiye

⁴Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma ve Beslenme Ünitesi, İzmir, Türkiye

⁵Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ABSTRACT

Objective: Overweight and obesity comprise one of the most serious public health problems of the 21st century. The aim of this study is to investigate the incidence of overweight and obesity in an age group of 3-6 years in central towns of İzmir Metropolitan City and to examine the risk factors of obesity.

Methods: A total of 413 children were reached in this cross-sectional study. A questionnaire was completed with families concerning sociodemographic status, perinatal and growth factors, dietary habits, screen time, attendance to a daycare center or school and familial overweight and obesity. Weight and length of the children were measured, BMI values were calculated. Statistical analyses were performed using chi-square test and logistic regression model.

Results: In our study group, whose mean age was 56.7±9.3 months, prevalence of overweight and obesity were 10.4% and 13.1 %, respectively. Gender was not significantly related with overweight and obesity (p=0.850). Birth weight (p=0.045), weight at one year of age (p<0.001), regular meal consumption (p=0.019), attendance to a daycare center or school (p=0.016), paternal BMI values (p<0.001) and absence of health insurance (p=0.031) were significantly related with childhood overweight and obesity. When we evaluated using logistic regression model, weight at one year of age (p=0.001), attendance to a daycare center or school (p=0.006), absence of siblings (p=0.017) and absence of health insurance (p=0.048) were documented as risk factors for obesity too.

Conclusion: Present study suggests that educational programs about regular sporting activity and complementary nutrition like breast feeding programs; are necessary for both parents and children.

Keywords: Pediatric obesity, prevalence, risk factors

ÖZ

Amaç: Aşırı kilolu olmak ve obezite, 21. yüzyılın en ciddi halk sağlığı sorunlarından birini oluşturur. Bu çalışmanın amacı, İzmir metropoliten merkez ilçelerindeki sağlıklı 3-6 yaş grubunda aşırı kilolu ve obezitenin görülme sıklığını araştırmak ve obezitenin risk faktörlerini incelemektir.

Yöntem: Bu kesitsel çalışmada toplam 413 çocuğa ulaşılmıştır. Ailelerle sosyodemografik durum, perinatal ve büyüme faktörleri, diyetel davranışlar, ekran süresi, gündüz bakım veya okula devam etme ve ailevi aşırı kiloluluk ve obezite hakkında anket formu dolduruldu. Çocukların ağırlıkları ve boyları ölçüldü, BMI değerleri hesaplandı. İstatistiksel analizler ki-kare testi ve lojistik regresyon modeli kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Yaş ortalaması 56,7±9,3 ay olan çalışma grubumuzda aşırı kilolu ve obezite prevalansı sırasıyla %10,4 ve %13,1 idi. Cinsiyet aşırı kilolu ve obezite ile anlamlı olarak ilişkili bulunmadı (p=0,850). Doğum ağırlığı (p=0,045), bir yaştaki vücut ağırlığı (p<0,001), düzenli yemek tüketimi (p=0,019), anaokulu veya kreşe gitmek (p=0,016), baba BMI değerleri (p<0,001) ve sağlık sigortası yokluğu (p=0,031) çocukluk çağı aşırı kilolu ve obezite ile anlamlı olarak ilişkili bulundu. Lojistik regresyon modeli ile değerlendirildiğinde bir yaştaki vücut ağırlığı (p=0,001), anaokulu veya kreşe gitmek (p=0,006), kardeş yokluğu (p=0,017) ve sağlık sigortası yokluğu (p=0,048) obezite için de risk faktörleri olarak değerlendirildi.

Sonuç: Bu çalışmada, düzenli spor etkinliği ve emzirme programları gibi tamamlayıcı beslenme ile ilgili eğitim programlarının, hem ebeveynler hem de çocuklar için gerekli olduğunu göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Çocuk obez, prevalans, risk faktörleri

Alındığı tarih: 30.04.2018

Kabul tarihi: 27.06.2018

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Özlem Üzümlü, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir - Türkiye
e-mail: baspinarozlem@hotmail.com

INTRODUCTION

Obesity is an energy metabolism disorder resulting from excess fat deposition in the body. It leads to physical and mental problems due to interactions of genetic, environmental, developmental, behavioral factors ^(1,2). The prevalence of obesity in children is increasing all over the world. The World Health Organization (WHO) reports that the number of overweight children under the age of five reaches 22 million worldwide ⁽³⁾. According to the National Health and Nutrition Survey (NHANES) results in the United States, between 1988-94 and 2003-04, the overweight rate for the 2-5 age group increased from 7.2% to 13.9% and the prevalence of obesity among school-aged children (6 to 11 years) and adolescents (12 to 19 years) increased dramatically between 1976-1980 and 2013-2014 from 6.5% to 19.6% in children and from 5.0% to 20.6% in adolescents. ^(3,4). In Turkey, the prevalence rates of overweight, and obesity in the age range of 6-18 years vary between 10.3-17.6%, and 1.9-7.8%, respectively, and the prevalence of obesity between 3-6 years is 13.8% ^(5,6).

It is known that 40% of preadolescent overweight children continue to gain weight during puberty, and 75-85% of them grow up as obese adults ⁽⁷⁾. Similarly, it has been shown that more than one third of overweight children become obese adults ⁽⁸⁾. If childhood obesity reaches to adulthood then it leads to serious increases in morbidity and mortality due to complications such as metabolic syndrome, type 2 diabetes, hypertension, hyperlipidemia, cardiovascular disease and certain types of cancers (colon, breast, gall bladder, and endometrium). The fact that most of these complications are preventable indicates that obesity is a health problem that should be considered even from childhood ^(9,10).

The aim of this study is to investigate the incidence of overweight and obesity in a group of healthy three-to six-year-olds in İzmir Metropolitan Central Districts and to examine the risk factors of obesity.

MATERIAL and METHODS

Study population

Study data were collected in a cross-sectional study performed between July-September 2015 from 3-6 year-old children in 11 districts of İzmir. A total of 413 children were reached during the study period. Eight children were excluded who had a chronic disease associated with obesity or history of drug use for

Table 1. Questionnaires.

Sociodemographic Characteristics

1. Age; month
2. Gender; female/male
3. Going to daycare; yes/no
Going to preschool/school; yes/no
Daycare or preschool/ school; yes/no
4. Blood relation; yes/no
5. Siblings; yes/no
The number of siblings
6. Health Insurance; present/absence
7. Mother education status; More than 8 years of education/
Less than 8 years of education
Father education status; More than 8 years of education/
Less than 8 years of education
8. Household income; regular/irregular
Income per person per month; <75\$ / 76-150\$/ 150-225 \$
/ over 225\$

Perinatal and growth factors

9. Birth week; <37/≥37
Birth weight; <2500 gr/2501-3999 gr/≥4000 gr
10. Smoking during pregnancy; yes/ no
11. Maternal weight and height before pregnancy; kg
Maternal weight gained in pregnancy; Low (<8 kg)/
Normal (8-16 kg)/High (>16 kg)
12. Gestational diabetes; yes/no
Smoking during pregnancy (yes/no)

Dietary behaviours of the children

13. Duration of breastfeeding; month
14. Starting age of complementary food; month
15. Weight at one year of age; kg
16. Meal consumption; regular/irregular
17. Snacks; yes/no
Ready to eat food; yes/no
Number of meals eaten outside in the month

Screen time of the children

18. Daily TV and computer time/hour; TV/ Computer/ TV +
Computer
Daily sleep duration; hour
19. Frequency of game for a week; One day/Several days/
Everyday
20. Regular sports; yes/no

Familial overweight and obesity

21. Mother BMI; kg/m²
22. Father BMI; kg/m²
23. Overweight-obesity of siblings; yes/no
24. Parental regular sporting status; yes/no

epilepsy (valproic acid) (n=1), juvenile idiopathic arthritis (n=1) congenital hypothyroidism (n=3), chromosome anomaly (n=1), motor mental retardation (n=1), and cystinuria (n=1). The study was conducted with a total of 405 children.

Permission for this study was granted by Dokuz Eylül University Ethics Committee and the Turkish Public Health Institution. Informed consent was received from all patients. Financial support was not received.

Questionnaires and anthropometric measurements

A questionnaire consisting of 24 questions was filled out by the families. The items included: socio-demographic status, perinatal and growth factors, dietary behaviors, screen time, familial overweight and obesity (Table 1). Birth weight according to birth week (SGA, AGA and LGA) was calculated for children ⁽¹¹⁾. Maternal weight gained in pregnancy was assessed according to the guidelines published by the Institute of Medicine (IOM) of the National Academies in 2009. Children weighing less than the recommended weight range was grouped in a smaller for their age, and over 16 kilograms of weight was categorized as overweight ⁽¹²⁾. Maternal BMI before pregnancy was calculated by dividing the body weight by the square meter of the height ⁽¹³⁾.

Definition of overweight and obesity

Children's weight and height were measured by the same researcher during the study. Obesity was determined according to BMI. The BMI was calculated by dividing the body weight by the square meter of the height. Body weight, body size, and BMI percentile values were calculated using the growth curves and percentiles for girls and boys aged 2-20 recommended by CDC (Centers for Disease Control and Prevention) recommended (Table 2) ⁽¹³⁾.

Table 2. BMI percentile classification recommended by CDC ⁽¹³⁾.

Percentile interval	Weight status by age
<5	Weak
5-84.9	Normal
85-94.9	Over-weight
≥95	Obese

Abbreviations: BMI, body mass index

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS (Statistical Packages for the Social Sciences) Software 16.0 (Chicago, IL, USA), chi-square test and logistic regression model. If numerical data fitted to the normal distribution, mean±standard deviations were calculated. The Mann-Whitney U test was used in order to compare the variables that did not fit to the normal distribution. The definitive chi-square test was used for the numerical variables, while Student's t-test for the numeric variables which fitted to the normal distribution. Odds ratios (ORs) were calculated for factors that cause risk of overweight and obesity. Statistical significance was accepted as p<0.05 for all tests.

RESULTS

The study was conducted with a total of 405 children, while girls, and boys consisted of 48.0, and 52% of the study population, respectively. In our study population prevalence rates of preterm birth (13.2%), low birth weight (7.8%), and 14.3% of mothers informed that they smoked during pregnancy. Gestational diabetes was diagnosed in 6.9% of the mothers. Mean duration of breastfeeding was 14.4 (±8.9) months and mean age of the starting age of complementary food was 5.4 (±2.2) months. It was observed that children spent 3.3 (±2.0) hours watching television, 0.7 (±1.1) hours surfing on the internet and slept for 10.3 (±1.2) hours a day. It was determined that the majority of the children (73.1%) eat snacks, and more than half of them (52.1%) consumed fast food. Approximately

Table 3. The distribution of BMI value according to the gender.

Gender	BMI groups; n, (%)				Total
	Weak	Normal	Over-weight	Obese	
Boys	28 (14.7)	119 (62.3)	17 (8.9)	27 (14.1)	191 (100)
Girls	41 (19.2)	122 (57.0)	25 (11.7)	26 (12.1)	214 (100)
Total	69 (17.0)	241 (59.5)	42 (10.4)	53 (13.1)	405 (100)

Abbreviations: BMI, body mass index

Table 4. Some features of children and parents.

	Total n (%)	Weak + Normal Group n (%)	Overweight + Obese group n (%)	p
Health Insurance				
• Present	378 (95)	292 (77.2)	86 (22.8)	0.031
• Absence	20 (5)	11 (55)	9 (45)	
Going to preschool/school (%)				
• Yes	64 (15.8)	41 (64.1)	23 (35.9)	0.016
• No	340 (84.2)	268 (78.9)	72 (21.1)	
Birth weight (%)				
• <2500 g	31 (7.8)	28 (90.3)	3 (9.7)	0.152
• 2501-3999 g	329 (82.9)	246 (74.8)	83 (25.2)	
• ≥4000 g	37 (9.3)	28 (75.7)	9 (24.3)	
• median (SS), g	397	3263.3±514.1	3381.8±456.2	0.045
Weight at one year of age [median (min;max), kg]	297	10(5;15)	11(5.5;16)	<0.001
Meal consumption (%)				
• Regular	288 (71.3)	212 (73.6)	76 (26.4)	0.019
• Irregular	116 (28.7)	98 (84.5)	18 (15.5)	
Father BMI [Median (min;max), kg/m²]	381	26±3.6	27.7±4.2	<0.001

Abbreviations: BMI, body mass index

one third of the parents completed more than 8 years of schooling (mothers: 28.6%, fathers: 34.3%) and the majority of them was at low and middle-income levels (66.8%).

It was found that 13.1% of children were obese, 10.4% of them overweight. There was no significant difference between genders ($p=0.435$) (Table 3).

The variables in the questionnaire were compared by creating two groups as weak + normal children and overweight + obese children. The mean age of the children was 56.7 ± 9.3 months. The mean age of the weak + normal group was 56.2 months, and the overweight + obese group 58.3 months. A statistically significant difference was not observed between mean ages of both groups ($p=0.057$).

Absence of health insurance, attendance to nursery /school and the mean birth weight were found significantly higher in overweight + obese group compared to weak+normal group (Table 4). Median duration of breastfeeding, and child's age at starting complementary food were similar in both groups of breastfed weak + normal, and overweight + obese children (14 vs 15, and 6 vs 6 months, respectively). Weights of one-year old infants, and the percentage of children eating regular meals were significantly higher in the overweight + obese group (Table 4). The median duration of time spent on TV was similar

(3 hours) in both groups and 85.6% of total children had not regular sporting habits. Furthermore, BMIs of fathers were significantly higher in the overweight-obese group and 76.5% of parents did not have regular sporting habits like children.

To clarify the interaction of variables; birth week, birth weight, smoking during pregnancy, maternal BMI and weight before pregnancy, maternal weight gained during pregnancy, meal consumption, snacks, time spent every day for TV watching, surfing on internet and sleeping, maternal and paternal BMI values, parental education status were adjusted in

Table 5. Logistic regression analysis results.

Variables	Probability Ratio (PR)	%95 Confidence Interval (CI)	p
Weight at one year of age	1.390	1.139-1.698	0.001
Going to school (Ref: not going to school)	3.585	1.445-8.894	0.006
Health insurance (Ref: absence of health insurance)	4.423	1.010-19.364	0.048
Number of siblings	0.562	0.350-0.903	0.017
Coefficient	0.010		0.001

Note: According to birth week, birth weight, smoking during pregnancy, maternal BMI before pregnancy, Maternal weight gained in pregnancy, meal consumption, snacks, ready to eat food, daily TV nad computer time, daily sleep duration, parental BMI, parental education status

logistic regression model. The weight of the one-year-old infant, going to daycare centers, nursery/school, absence of siblings and health insurance were identified as significant risk factors for the overweight + obese group (Table 5).

DISCUSSION

About one-third of children and adolescents in the United States are either overweight or obese. In preschool-aged children (2 to 5 years), prevalence rates of overweight ($\text{BMI} \geq 85^{\text{th}}$ percentile), and obesity ($\text{BMI} \geq 95^{\text{th}}$ percentile) are 22.8%, and 9.4%, respectively ⁽⁴⁾. In Ankara, the prevalence of obesity was found to be 2.3% using BMI in adolescents, and children (total $n=6462$) aged 9-16 years ⁽¹⁴⁾. In another study, in 1647 Turkish adolescents the incidence of obesity based on BMI was found to be 3.6% ⁽¹⁴⁾. In Edirne, the prevalence of obesity in 989 children aged 12-17 years was 2.1% for females and 1.6% for males ⁽¹⁶⁾. In Kırklareli, the prevalence of obesity in 727 children aged 3-6 years was found to be 13.8% and the prevalence of obesity was 17.2% in males and 10.0% in females ⁽⁶⁾. In this study, the rate of obesity (10.4%) was found to be relatively higher than the results obtained from the school-age children, but the overall incidence, and incidence of obesity among boys (14.1%), and girls (12.1%) were found to be similar to those of the preschool children in Turkey.

Birth weight is one of the most investigated risk factor in childhood obesity. There are many studies which demonstrate a significant relationship between increased birth weight and obesity, however some studies have shown lack of any correlation ^(16,17). In the literature, many studies have indicated that SGA is associated with obesity complications in adults because of failure to catch up growth period, but some have found no relation between SGA and obesity. Even so the authors agreed that it does not mean SGA is protective for obesity ^(18,19). LGA is more strongly associated with childhood and adult obesity ^(18,20). Although in our study it was found that the birth weight was significantly higher in the overweight + obese group, there was no significant difference bet-

ween the groups in birth weights according to birth weeks.

It is thought that the pregnancy-related variables (maternal BMI, maternal weight before pregnancy, maternal weight gained during pregnancy) effect obesity ⁽²¹⁾. Ehrenberg et al. ⁽²²⁾ found that maternal prepregnancy $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ would increase the risk of large-for-gestational-age (LGA) newborns by 60% compared with maternal prepregnancy $\text{BMI} 19.8\text{--}25 \text{ kg/m}^2$. Li et al. ⁽²³⁾ demonstrated that children born to mothers with higher prepregnancy BMI had greater mean values of body weight and length/height ratio from birth to 36 months and higher prevalence of macrosomia at birth and overweight/obesity at the postnatal 12th, 24th, and 36th months. In the present study, there was no significant difference between groups in terms of pregnancy-related variables. One reason is quite small number of obese pre-pregnant women were included in the study. Besides, if greater, and equal number of children were included in both groups, statistically significant results could be obtained. The literature shows that rapid weight gain is a risk for obesity especially among children aged 2-3 years and increases the complications of obesity ^(24,25). In our study, the weight at one year of age was frequently found to be significantly higher in the overweight + obesity group and this relationship continued after evaluation using logistic regression analysis including birth weight and week. This relationship indicates that eating habits which cause rapid weight gain, is a risk factor for obesity regardless of the child's birth weight and week.

In the literature analysis of data related to duration of breast feeding among 1499 children showed that the longer period of breast feeding is associated with the lower prevalence of obesity ⁽⁹⁾. In the present study, there was no significant difference between groups. The similarity between the two groups in terms of starting age of complementary food suggests that the quality of complementary food is also an important factor in the development of obesity.

Eating snacks/fast food is a common problem among school-age children. According to studies in West Harlem, New York, America, the BMI percentiles of children living in the places where they can go

easily to the shops for these food are proved to have significantly higher risk for obesity⁽⁹⁾. Eating snacks, ready-to-eat food and the number of meals eaten outside were not associated with overweight and obesity in our study. The children in this study were younger than those of other studies who had consumed ready-to-eat food. This finding suggests that erroneous eating habits at home and daycare/preschool/school settings may be more effective in obesity.

According to the findings of few studies, the prevalence of obesity was found to be less for individuals who get main meals regularly and three times a day than for ones who take their meals irregularly^(9,26). Interestingly in our study, overweight and obesity were more common in children who regularly consumed food. On the other hand, this correlation was not seen in logistic regression analysis. With these results, it was concluded that the consumption of regular meals alone was not the only effective factor, the food content is also an important factor for overweight and obesity.

Current findings in the literature suggest that some sort of sedentary life activity, which we can refer to as “on-screen time”, is related to obesity, but its mechanism and their interactions with physical activity are not clear yet⁽²⁷⁾. In our study, no significant relationship was found between TV, computer overtime and obesity. It may also be appropriate to include factors such as the length of time the TV is on, the programs watched, and the time spent without watching TV. Although the on-screen time is not associated with overweight and obesity, the results are quite striking, the 3.5-4.0 hours per day at the screen time on TV is a serious risk for children. With the increase in age, screen time increases. Therefore because of its cumulative effects, the relation between screen time and overweight-obesity may probably become evident over time.

The effect of regular physical activity on the health of children and obesity is well established. Accelerometers have become more commonly used in research studies on physical activity in childhood, especially in studies performed with children aged 5-18 years⁽²⁸⁾. In this study, regular sporting activity and playing the games with friends were investiga-

ted. More than half of the children participating in the study play with their friends every day of the week; but only 14.4% were seen to have regular sporting activity without any association with overweight and obesity which indicated that the variability of the games and duration of the physical activity may play different roles in the overweight and obesity, and quantitative tests (steps/day etc.) should be more effective to determine the role of physical activities⁽²⁾.

In a study of 6-7-year-old children in Japan, it was found that obesity in sleeping at night less than 8 hours was 3 times more frequent than sleeping more than 10 hours⁽²⁹⁾. Besides, Hiscock et al.⁽³⁰⁾ suggested that sleeping time did not have the same role in predicting obesity until the age of seven in a more limited age group. There was no significant relationship between sleep duration and overweight-obesity in our study. This result suggests that the sleep pattern is different from that of adults in children and that changing in sleep pattern with age may have metabolic effects on sleep quality and overweight-obesity.

In this study, going to preschool or school was found to be associated with overweight- obesity, and this relationship was also maintained in logistic regression analysis. Before the research it was thought that children who went to preschool or school would gain more regular eat habits. The relationship between going to preschool/school and overweight-obesity is attributed to the fact that these children are confronted with ready-to-eat food products of which nutritional content are uncontrolled. Besides the child who begins to go to school, has his allowance which carries a risk of choosing among high energy foods.

According to the literature, the prevalence of obesity is greater in the families with higher economic levels in developing countries such as Asian countries of Singapore and Japan, and its prevalence is also higher in the children of socioeconomically poor families of developed countries^(9,31). In our country, due to the Western-type diet and sedentary life activities more common in families with high socioeconomic level, it was thought that the high socioeconomic level would be more associated with overweight and obesity. In contrast to our hypothesis, no relationship was found between the education level of the family,

income level, family profession, and overweight-obesity in childhood. It can be interpreted that unequal distribution of quality food, income level and life characteristics in our country leads to this discrepancy.

A significant relationship between absence of health insurance and overweight-obesity was found using logistic regression analysis. Although interpretation by a single parameter is difficult, it may be thought that this relationship may be due to a particularly unbalanced diet in a group without any coverage by a health insurance

In a study by Whitaker et al. ⁽³²⁾ on 7078 children, the researchers demonstrated that almost one-quarter of mothers and fathers were obese and over one-third of families had one obese, and 7.7% of families had 2 obese parents. Having two obese parents was a higher risk for obesity in children, and having an obese mother carried an even higher risk. They demonstrated that the only variable showing a significant correlation with parental BMI was child's age, with a stronger effect of parental BMI in the older age groups than in the 2-5-y-olds. The father's BMI was found to be associated with overweight and obesity in the present study; but the same relationship was not found in logistic regression analysis. Since the information about parents' height and weight was not based on our measurements, but parents' verbal statements, our relevant results were not precisely accurate.

Literature shows that the risk of being a single child is a risk factor and there is an inverse relationship between the number of siblings and the presence of obesity ⁽³³⁾. In our study, logistic regression analysis of the number of siblings showed that, increase in the number of siblings had high risk for obesity. Assuming that the multi-child families in our country have a low socioeconomic level without any health insurance, this study suggested that the risk of obesity for children with increase number of siblings, is related to failure to meet energy and balanced nutritional requirements of these children.

CONCLUSION

In this cross-sectional study, it was aimed to investigate the incidence of overweight and obesity in a group of healthy three- to six-year-old children in Central Districts of İzmir Metropolitan City and to determine the risk factors that may be related to obesity. Limitations of the study include difficulty in finding a causal relationship with variables including nutrition, physical activity and habits due to study's cross-sectional design, data collection based on verbal statements of the parents including information about their weight and height. This study showed both similar and also different results compared with the literature on obesity risk factors. The common result is that there are some mistakes that affect the future health of children in complementary nutrition. Therefore, educational programs about regular sporting activity and complementary nutritionlike breast feeding programs are necessary for both parents and children.

Conflict of interest statement

None of the authors have any conflict of interest.

REFERENCES

1. Şimşek F, Ulukol B, Berberoğlu M, Gulnar SB, Adıyaman P, Öcal G. Obesity prevalence in a primary school and a high-school in Ankara. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2005;58:163-6.
2. Yaslı G, Turhan E, Tozun M, Ahi A, Doğanay S, Ülken Y. The prevalence of obesity in third year primary school students in Karşıyaka district of İzmir province. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*. 2014;23:168-74.
3. İnal S, CanbulaT N. General overview on childhood obesity. *Güncel Pediatri*. 2013;11:27-30. <https://doi.org/10.4274/Jcp.11.05>
4. Ogden CL, Carroll MD, Lawman HG, et al. Trends in obesity prevalence among children and adolescents in the united states, 1988-1994 through 2013-2014. *JAMA*. 2016;315:2292. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.6361>
5. Bereket A, Atay Z. Current status of childhood obesity and its associated morbidities in Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2012;4:1-7. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.506>
6. Yaşar S. Kırklareli ilinde okul öncesi eğitime devam eden çocuklarda obezite prevalansının ve ebeveynlerin çocuklarının vücut ağırlığını algılama durumunun değerlendirilmesi. <http://www.acikerisim.istanbulbilim.edu.tr/handle/11446/1014>, Accessed August 11, 2017.
7. Merritt RJ. Obesity. *Curr Probl Pediatr*. 1982;12:1-58.

- [https://doi.org/10.1016/0045-9380\(82\)90009-3](https://doi.org/10.1016/0045-9380(82)90009-3)
8. Stark O, Atkins E, Wolff OH, Douglas JM. Longitudinal study of obesity in the National Survey of Health and Development. *Br Med J*. 1981;283:13-7.
<https://doi.org/10.1136/bmj.283.6283.13>
 9. İnanc BB, Deniz Say Şahin DS, Oğuzoncul AF, Bindak R, Mungan F. Prevalence of obesity in elementary schools in Mardin, South-Eastern of Turkey: A Preliminary Study. *Balkan Med J*. 2012;29:424-30.
<https://doi.org/10.5152/balkanmedj.2012.051>
 10. Savaşan Ç, Sarı O, Aydoğan Ü. İlkokul çağındaki çocuklarda obezite görülme sıklığı ve risk faktörleri. *Türk Aile Hek Derg*. 2015;19:14-21.
<https://doi.org/10.15511/tahd.15.01014>
 11. Wang Y, Lim H. The global childhood obesity epidemic and the association between socio-economic status and childhood obesity. *Int Rev Psychiatry*. 2012;24:176-88.
<https://doi.org/10.3109/09540261.2012.688195>
 12. Institute of Medicine and NRC. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. Washington, DC: The National Academies Press; 2009.
 13. http://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/childrens_bmi/about_childrens_bmi.html. Accessed August 11, 2017
 14. Kanbur NO, Derman O, Kinik E. Prevalence of obesity in adolescents and the impact of sexual maturation stage on body mass index in obese adolescents. *Int J Adolesc Med Health*. 2002;14:61-5.
<https://doi.org/10.1515/IJAMH.2002.14.1.61>
 15. Uckun-Kitapci A, Tezic T, Firat S, et al. Obezity and type 2 diabetes mellitus: a population-based study of adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004;17(12):1633-40.
<https://doi.org/10.1515/JPEM.2004.17.12.1633>
 16. Oner N, Vatansever U, Sari A, et al. Prevalence of underweight, overweight and obesity in Turkish adolescents. *Swiss Med Wkly*. 2004;134:529-33.
 17. Stettler N, Zemel BS, Kumanyika S, Stallings VA. Infant weight gain and childhood overweight status in a multicenter, cohort study. *Pediatrics*. 2002;109:194-9.
<https://doi.org/10.1542/peds.109.2.194>
 18. Carolan Olah M, Duarte Gardea M, Lechuga J. A critical review: early life nutrition and prenatal programming for adult disease. *J Clin Nurs*. 2015;24:3716-29.
<https://doi.org/10.1111/jocn.12951>
 19. Schellong K, Schulz S, Harder T, Plagemann A. Birth Weight and Long-Term Overweight Risk: Systematic Review and a Meta-Analysis Including 643,902 Persons from 66 Studies and 26 Countries Globally. *PLoS ONE*. 2012;7:e47776.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047776>
 20. Ornoy A. Prenatal origin of obesity and their complications: Gestational diabetes, maternal overweight and the paradoxical effects of fetal growth restriction and macrosomia. *Reprod Toxicol*. 2011;32:205-12.
<https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2011.05.002>
 21. Gaillard R, Durmuş B, Hofman A, Mackenbach JP, Steegers EA, Jaddoe VW. Risk factors and outcomes of maternal obesity and excessive weight gain during pregnancy. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21:1046-55.
<https://doi.org/10.1002/oby.20088>
 22. Ehrenberg HM, Mercer BM, Catalano PM. The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2004;191:964-8.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.05.052>
 23. Li W, Wang L, Li N, et al. Maternal Prepregnancy BMI and Glucose Level at 24-28 Gestational Weeks on Offspring's Overweight Status within 3 Years of Age. 2017.
<https://doi.org/10.1155/2017/7607210>
 24. Adair LS, Fall C, Osmond C, et al. Associations of linear growth and relative weight gain during early life with adult health and human capital in countries of low and middle income: findings from five birth cohort studies. *Lancet*. 2013;382:525-34.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60103-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60103-8)
 25. Demerath EW, Reed D, Choh AC, et al. Rapid Postnatal Weight Gain and Visceral Adiposity in Adulthood: The Fels Longitudinal Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(11):2060-6.
<https://doi.org/10.1038/oby.2009.105>
 26. Elgar FJ, Roberts C, Moore L, Tudor-Smith C. Sedentary behaviour, physical activity and weight problems in adolescents in Wales. *Public Health*. 2005;119:518-24.
<https://doi.org/10.1016/j.puhe.2004.10.011>
 27. Council on Communications and Media, Strasburger VC. Children, adolescents, obesity, and the media. *Pediatrics*. 2011;128:201-8.
<https://doi.org/10.1542/peds.2011-1066>
 28. Oliveira LC, Ferraril GLM, Araújo TL, Matsuda V. Overweight, obesity, steps, and moderate to vigorous physical activity in children. *Rev Saúde Pública*. 2017;51:38.
<https://doi.org/10.1590/s1518-8787.2017051006771>
 29. Sekine M, Yamagami T, Handa K, et al. Dose-response relationship between short sleeping hours and childhood obesity: results of the Toyama Birth Cohort Study. *Child Care Health Dev*. 2002;28:163-70.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2214.2002.00260.x>
 30. Hiscock H, Scalzo K, Canterford L, Sleep duration and body mass index in 0-7-year olds. *Wake M. Arch Dis Child*. 2011;96:735-9.
<https://doi.org/10.1136/adc.2010.204925>
 31. Fernández-Alvira JM, teVelde SJ, De Bourdeaudhuij I, et al. Parental education associations with children's body composition: mediation effects of energy balance-related behaviors within the ENERGY-project. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2013;10:80.
<https://doi.org/10.1186/1479-5868-10-80>
 32. Whitaker KL, Jarvis MJ, Beeken RJ, Boniface D, Wardle J. Comparing maternal and paternal intergenerational transmission of obesity risk in a large population-based sample. *Am J Clin Nutr*. 2010;91:1560-7.
<https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28838>
 33. Chen AY, Escarce JJ. Family structure and childhood obesity, Early Childhood Longitudinal Study - Kindergarten Cohort. *Prev Chronic Dis*. 2010;7:A50.

Multimodal analgesia for pediatric patients who underwent open or laparoscopic appendectomy

Açık veya laparoskopik apendektomi uygulanan çocuk hastalarda multimodal analjezi

Sengül ÖZMERT¹, Feyza SEVER¹, Ülkü ŞENEL YALÇIN², Nurgül GÜLDAL², Gülsen KESKİN¹, Mine AKIN¹, Sibel SAYDAM¹, Devrim Tanıl KURT¹, Hüseyin Tuğrul TİRYAKİ³

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hemşirelik Hizmetleri, Çocuk Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to show the results of the implementation of a multimodal pain therapy regimen consisting of preemptive and infiltration analgesia application to laparoscopic or open appendectomy in pediatric patients.

Methods: Eighty pediatric patients with diagnosis of acute and perforated appendicitis, who scheduled for laparoscopic or open appendectomy were randomly separated into 2 groups of 40. Age, sex, and weight of the patients, duration of anesthesia and surgical techniques were recorded. Preemptive 1.5 mg/kg tramadol HCl was administered at induction of anesthesia. As infiltration anesthesia 1 mg/kg 0.5% bupivacaine HCl was administered to the incision site of all patients. The pain levels of the patients after extubation were evaluated with Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale and Visual Analog Scale. The heart rates, respiratory rates, sedation score values, diastolic and systolic blood pressure values, postoperative analgesic requirements, sedation scores, the observed side effects, hospital stay, and the time of the first mobilization were recorded and compared.

Results: There were no statistically significant differences between the groups with respect to monitored parameters except operation time and anesthesia time. Postoperative first day 13 patients (32.5%) in the LA group and in 9 patients (22.5%) in OA group, while on the second day only 2 patients (5%) in the OA group required additional analgesia.

Conclusion: Our multimodal analgesia protocol consisting of preemptive analgesia and perioperative local anesthesia infiltration showed no difference between patients who underwent laparoscopic or open appendectomy with respect to pain levels and analgesic requirements.

Keywords: Pediatric surgery, appendectomy, multimodal analgesia, preemptive analgesia

ÖZ

Amacı: Araştırmanın amacı, laparoskopik veya açık apendektomi uygulanan çocuk hastalarda, preemtif ve infiltrasyon analjezisinden oluşan multimodal ağrı tedavisinin sonuçlarını göstermektir.

Yöntem: Akut veya perforate appendisit tanısı olan, açık veya laparoskopik yöntemle operasyonu planlanan 80 çocuk hasta rastgele 40 kişilik 2 gruba ayrıldı. Yaş, cinsiyet, ağırlık, anestezi süresi ve uygulanan cerrahi teknik kaydedildi. Anestezi indüksiyonu sırasında preemtif olarak 1,5 mg/kg tramadol HCl uygulandı. Bütün hastalara infiltrasyon anestezi insizyon bölgesine 1 mg/kg %0,5 bupivacaine HCl yapılarak uygulandı. Ekstübasyon sonrası hastaların ağrı düzeyleri Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale and Visual Analog Scale ile değerlendirildi. Kalp hızları, solunum sayıları, sedasyon skorları, sistolik ve diastolik kan basıncıları, postoperatif analjezik gereksinimi, yan etkiler, hastanede yatış süreleri ve ilk mobilizasyon zamanları kaydedildi ve karşılaştırıldı.

Bulgular: Gruplar arasında takip edilen parametrelerde ameliyat süresi ve anestezi süresi hariç anlamlı farklılık saptanmadı. Laparoskopi grubunda 13 hastada (%13,5) ve açık grupta 9 hastada (%22,5) ek analjezik gereksinimi olurken, ikinci gün yalnızca açık grupta 2 hastada (%5) analjezik ihtiyacı oldu.

Sonuç: Preemtif analjezi ve lokal anestezi infiltrasyonunu içeren multimodal analjezi protokolümüz ile laparoskopik veya açık apendektomi uygulanan hastalar arasında, ağrı seviyesi ve analjezik gereksinimi yönünden farklılık saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Çocuk cerrahisi, apendektomi, multimodal analjezi, preemtif analjezi

Alındığı tarih: 29.03.2018

Kabul tarihi: 28.04.2018

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Sengül Özmert, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Dışkapı - 06100 Ankara - Türkiye

e-mail: sengulozmert@yahoo.com.tr

INTRODUCTION

Appendectomy is a frequently performed surgical procedure in children ⁽¹⁾. In many publications on laparoscopic appendectomy (LA) a lower requirement for postoperative analgesia shorter hospital stay, less wound infection and the earlier return to normal activity relative to open appendectomy (OA) have been reported ^(2,3). Laparoscopic appendectomy (LA) has been performed routinely in pediatric patients for more than 10 years ⁽²⁾. However, prospective randomized studies in children are limited ⁽⁴⁾. This paper presents the results of the implementation of a multimodal pain therapy regimen consisting of pre-emptive application of local infiltration anesthesia to pediatric patients who underwent laparoscopic or open surgery appendectomy. The aim of the present study is to evaluate postoperative pain and its effects on first mobilization, and hospitalization time.

MATERIAL and METHOD

This prospective study included 80 consecutive pediatric patients aged 5-17 years with a diagnosis of acute and perforated appendicitis who underwent LA or OA between January 2013 and August 2013. Patients with communication and mental problems were excluded from the study. The study was approved by the hospital Local Ethics Committee (2013/020). Written informed consent was obtained for all subjects from a legal surrogate or the parents. Eighty patients were randomly separated into 2 groups of 40 to be operated with laparoscopic or open surgical technique. Age, sex, and weight of the patients, duration of anesthesia and surgical techniques were recorded. As infiltration anesthesia 1 mg/kg 0.5% bupivacaine HCl was administered to the incision site of all patients before incision. Induction of anesthesia for all patients was applied with 2.5 mg/kg propofol 1%, 0.5 mg/kg atracurium besylate, 1 mcg/kg fentanyl citrate and preemptive administration of 1.5 mg/kg tramadol HCl. Anesthesia was maintained with 2-3% sevoflurane in 50% O₂-50% N₂O.

Open appendectomy was performed with a Rockey Davis incision. The mesoappendix was determined

and dissected, and the appendix was excised. The wound was closed in the anatomical planes.

Laparoscopic appendectomy was applied using 3 trocars. The first trocar inserted to achieve pneumoperitoneum. The pressure was set at a standard level. In both groups, the abdominal skin incisions were closed with sterile sponge dressings.

In the study, the recording of postoperative pain was standardized for both groups with daily monitoring of postoperative pain scores and analgesic requirements.

The pain levels of the patients after extubation were evaluated. The nurses who had the same education level individually, and blindly observed and assessed patients' pain perception levels for 48 hours postoperatively (15, 30 minutes, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48 hours) and evaluated the pain scale using Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale (CHEOPS) ⁽⁵⁾. Assessment of the patients' age and their compliance with Visual Analog Scale (VAS) which consists of a horizontal line, the left end representing "no pain" (0 cm) and the right end representing "the worst imaginable pain" (10 cm), was used to score patients' perception of pain at same time intervals ⁽⁶⁾. The patients discharged before 48 hours were evaluated during their hospitalization period.

During the follow-up period, when VAS scores were >4 and/or CHEOPS >7, 1 mg/kg tramadol HCl was administered. Postoperative analgesic requirements, sedation scores, the observed side effects, hospital stay, and the time of the first mobilization were recorded. The recorded parameters were analyzed statistically. Patients in both groups were discharged when they were afebrile, and could tolerate normal diet without abdominal tenderness.

Statistical Analysis

Sample size was calculated at least for 40 patients when power was taken as 80%, type I error as 0.05 and expected difference as $\pm 20\%$ for percentage of severe pain (R 3.0.1. open source programme). Data were evaluated using SPSS version 11.5 (Chicago Inc. IL, USA) package programme. To compare differences between the LA and OA groups, the Independent samples t-test was used for continuous

data with normal distribution, Mann-Whitney U-test for continuous data with non-normal distribution or ordinal data, and the chi-square test or Fisher-Exact test were used for categorical data. Repeated measures two-way ANOVA was used for hemodynamic parameters depending on time. Descriptive statistics were expressed as mean±standard deviation for continuous data with normal distribution, and median and interquartile range for continuous data with non-normal distribution. Categorical data were expressed as frequencies and percentages. A value of $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

RESULTS

A total of ASA I-II 80 patients with a mean age of 11.44 ± 3.70 years (range, 5-17 years) were prospectively examined in the study. The two groups comprised equal number of patients who underwent LA or OA. The female to male ratio was 0.54 (28 female / 52 male). In the comparison between the two groups, there was no significant difference in terms of age, gender, weight and ASA scores. Rates of acute and perforated appendicitis were similar between the two groups. Anesthesia and operative times were significantly different between the groups (Table 1).

Table 1. Descriptive data of all the patients.

	Lap. (n=40) Mean±SD	Open (n=40) Mean±SD	P
Gender M/F	26/14	26/14	1,000
Age (year)	11,53±3,80	11,35±3,61	0,833
Weight (kg)	41,28±15,02	41,38±16,52	0,977
ASA			
I	33 (%82,5)	31(%77,5)	0,576
II	7 (%17,5)	9(%22,5)	0,001
Anes. Time (min)	60,65±13,65	43,18±12,22	0,001
Surg. Time (min)	46,48±13,56	30,75±12,16	0,787
First mobilization time (hour)	10,83±6,51	11,20±5,85	1,000
Hospitalisation (day)	2,20±1,09	2,33±1,44	

Mean±SD was shown as mean±standart deviation.

The duration of anesthesia was significantly different but additional fentanyl citrate was not needed peroperatively in both groups.

When the distribution of perforated and acute appendicitis between groups were examined, it was

seen that 10 patients in the OA, and 9 patients in the LA group had perforated appendicitis without any statistically significant intergroup difference ($p < 0.05$).

There were no significant differences between the groups as for the heart rates, respiratory rates, sedation score values, diastolic and systolic blood pressure values during the study.

VAS and CHEOPS values were recorded throughout postoperative 48 hours without any significant differences between the groups (Table 2).

Table 2. Pain scale values throughout the follow-up period.

	VAS			Cheops		
	Lap. Med. (IQR)	Open Med. (IQR)	P	Lap. Med. (IQR)	Open Med. (IQR)	P
15min	3,5 (3,75)	4 (2)	0,942	5 (1)	6 (1,75)	0,074
30min	4 (3)	4 (3)	0,922	5 (1)	5 (1)	0,208
1h	3 (2)	4 (2,75)	0,538	5 (1)	5 (1)	0,193
2h	3 (2,75)	3,5 (2,75)	0,938	5 (1)	5 (1)	0,467
4h	3 (2,75)	3 (3)	0,829	5 (1)	5 (1)	0,160
6h	3 (1,75)	3 (2,75)	0,929	5 (1)	5 (1,75)	0,234
8h	2 (2)	2,5 (2,75)	0,508	5 (1)	5 (1)	0,227
12h	2 (2,75)	2 (3)	0,254	5 (1)	5 (1)	0,899
24h	1 (2)	1,5 (2)	0,623	4 (1)	4,5 (1)	0,301
36h	0,5 (2)	1 (2)	0,735	4 (1)	4 (1)	0,569
48h	1 (2)	1 (1)	0,608	4 (0)	4 (1)	0,186

Med. (IQR): Median (Interquartil range)

Thirteen patients (32.5%) in the LA, and 9 patients (22.5%) in the OA group required additional analgesia on the postoperative first day. However, on the postoperative second day only 2 patients (5%) which were in the OA group, needed additional analgesia. No patient in the LA group required additional analgesia.

When the patients were evaluated as for additional analgesia during the whole postoperative period, additional analgesia was administered twice to 5 patients in the OA group, and twice, and thrice to 3 patients, and once to one patient in the LA group, the other remaining patients receive additional analgesia only once.

In the LA group, 6 patients (11.8%) needed tramadol HCl at the postoperative 15th minute, while no patients in the OA group needed tramadol HCl at the same time. Analgesia and pain scores were similar in

both groups at the postoperative 15 minutes (Table 2).

Six patients in the laparoscopic, and 2 patients in the open surgery groups had fever, and preoperatively received paracetamol. For 2 febrile patients in the OA group paracetamol was used on the first postoperative day.

In addition, there were no significant differences between the patients with perforated appendicitis and the those with acute appendicitis in terms of postoperative analgesia requirement. All patients were encouraged to return to unrestricted normal activity and there were no significant differences between the groups as for postoperative mobilization time. In respect of early postoperative complications, fever, wound infection and abscess formation were evaluated. There were no significant differences between the groups in terms of complications and the length of hospital stay (Table 1).

DISCUSSION

Laparoscopic appendectomy is the most common emergency procedure in children ⁽¹⁻³⁾. In a meta-analysis by Jen et al, while the rate of LA surgery was 19% in pediatric patients in 1999, by 2006, it had become an equally preferred surgical treatment with OA with a rate of 52% ⁽⁷⁾. Due to this development, the studies on the pediatric patients undergoing LA are increasing day by day.

In studies which mentioned the superiority of LA over OA in the literature it has been reported that postoperative pain is less than OA, which allows earlier mobilization and earlier discharge. Studies have indicated that total parenteral and oral analgesia requirements are less in the LA group ^(8,9). Postoperative pain treatment can be stopped 1.1 days earlier on average in the LA group compared to the patients who received OA ⁽¹⁰⁾. Schmelzer et al. ⁽¹¹⁾ reported that IV pain relief was required for 0.8 days in the LA group, while the patients in the OA group required IV pain relief twice longer period (1.9 days). Till et al. ⁽¹²⁾ found that there is significantly less need for use of narcotics in the patients in LA group in a study on pediatric patients by using the PCA method.

It is a clinical reality that pain is an important complaint during the postoperative period among patients undergoing LA. Moreover, Tomecka et al. ⁽¹³⁾ found that children who underwent LA had a substantial pain at 1: 3 ratio on the first, and 1: 5 on the second postoperative day. Therefore, the development of pain therapy regimens that can be reliably applied to the pediatric patients who have undergone OA as well as to children who are treated with LA is an important need.

There are many treatments such as non-steroidal anti-inflammatory drugs, opioids, corticosteroids and topical medications used during and after surgery for postoperative pain management ⁽¹⁴⁾. Several treatment protocols have been developed in recent years, including preemptive analgesia, preventive analgesia, and multimodal analgesia in the treatment of postoperative pain ⁽¹⁵⁾. The advantage of preemptive analgesia, which can be described as analgesic treatment initiated prior to surgical trauma, has been demonstrated with randomized studies performed during pre- and post-incisional period ⁽¹⁶⁾. In recent years, there have been many studies supporting its use and concerning prevalence of preemptive analgesia, especially in pediatric patients ⁽¹⁷⁾. However, until now, the effect of tramadol and bupivacaine combination treatment on postoperative pain in appendectomy patients has not been investigated.

Tramadol, which is in the weak opioids group in the classification of analgesics is a dual-acting synthetic drug with both opioid and non-opioid mechanisms of action and this additive effect obtained by these two mechanisms enables it widespread use in the treatment of moderate-to-severe pain thanks to its significant anti-nociceptive activity and favourable side effect profile ⁽¹⁸⁾. Literature on the use of preemptive tramadol in children is very limited. Van der Berg et al. ⁽¹⁹⁾ compared the preemptive analgesic effect and side effects of tramadol, pethidine and nalbuphine in pediatric patients and found that patients receiving nalbuphine and tramadol returned to spontaneous respiration more easily, but adverse side effects such as nausea and vomiting were more frequent in the nalbuphine group, while doses of ≥ 3 mg/kg tramadol resulted in nausea and vomiting. Özköse

et al. ⁽²⁰⁾ have shown that administration of low doses of tramadol at a dose of 0.5-1 mg/kg during induction to pediatric patients who undergo adenotonsillectomy provides effective postoperative analgesia. The information we obtained from the results of our administration of 1.5 mg/kg tramadol dose in our study revealed that tramadol at indicated doses provided sufficient preemptive analgesia in our patients. Side effects such as vomiting and sedation, which are common in tramadol use, have not been found in any of our patients.

Bupivacaine is an amide group local anesthetic with long efficacy and wide application area and its positive effects on postoperative pain via its preincisional use in tonsillectomy applied children under general anesthesia, has been known for a long time ⁽²¹⁾. The positive effects of infiltration on the wounds in abdominal operations are well known in adult patients ⁽²²⁾. Cervini et al. ⁽²³⁾ has shown that the use of intraoperative bupivacaine infiltration in patients undergoing laparoscopic appendectomy reduced postoperative pain and narcotic use. However, it is known that the postoperative analgesic needs of adult patients and pediatric patients undergoing appendectomy are different, and it is not appropriate to consider the studies done in adult patients correspond exactly to those performed in pediatric patients ⁽²⁴⁾. As a matter of fact, Wright et al. ⁽²⁵⁾ showed in a controlled study of appendectomized children, bupivacaine infiltration significantly reduced postoperative pain. In our study, we think that reaching the same pain level of LA group in the OA group depends on the local bupivacaine effect. Similarly in a retrospective study, Liu et al. ⁽²⁶⁾ reported that using multimodal analgesia with local anesthesia was effective in reducing pain in pediatric patients following laparoscopic appendectomy.

The multimodal analgesia protocol that we used in our study was a combination of preemptive analgesia and local infiltration analgesia. We couldn't find any study in the literature in which this multimodal analgesia protocol has been used. In our study, postoperative pain was assessed while considering the difficulty of pain assessment in children and VAS and CHEOPS pain scales as well as hemodynamic

monitoring were taken into account. In our study, we aimed to provide pain treatment which we believed to be effective in all patients by applying the same standard analgesic regimen in both groups and therefore we did not consider it appropriate to create a control group. We compared OA, and LA groups as for VAS, CHEOPS pain scale scores and haemodynamic values and found that there is less postoperative pain in the LA group in general.

There are controversies about length of hospital stay, time to return to normal activity and complications between OA and LA in the literature ⁽⁷⁾. Most of the publications have claimed that LA leads to shorter hospital stay, earlier return to normal activity and lower number of complication than open appendectomy ⁽⁴⁾. We accept that effective standardised multimodal analgesia regimen and perioperative local anesthesia infiltration achieve early postoperative mobilization in both groups. In a comparative study of pediatric patients by Li et al. ⁽¹⁰⁾ it was reported that patients undergoing LA, had a shorter hospital stay compared to OA patients. In 2010 a meta-analysis of 95,806 pediatric appendectomies, Jen et al. ⁽⁷⁾ determined that the risk of postoperative abscess formation increased in the LA group. On the other hand, length of hospital stay was shorter in the LA group. In our study, there were no difference in hospital stay and time to return to daily activities between LA and OA groups. We think that the significant length of anaesthesia and operative time of laparoscopic appendectomy will be equalized between the two groups by the increase of our experience of laparoscopic appendectomy.

Standardised multimodal analgesia protocol consisting of preemptive analgesia and perioperative local anesthesia infiltration is used in LA and OA in pediatric patients for postoperative pain control. This single-blind, prospective, randomized clinical research study showed no difference between the patients who underwent laparoscopic or open surgery in respect of pain levels and analgesic requirements after appendectomy. Besides, there were no significant differences between the patients with perforated appendicitis and the patients with acute appendicitis in terms of postoperative analgesia.

REFERENCES

1. Addiss DG, Shaffer N, Fowler BS, Tauxe RV. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United States. *Am J Epidemiol.* 1990;132:910-25.
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a115734>
2. El Ghoneimi A, Valla JS, Limonne B, Valla V, Montupet P, Chavrier Y, et al. Laparoscopic appendectomy in children: report of 1379 cases. *J Pediatr Surg.* 1994;29:786-9.
[https://doi.org/10.1016/0022-3468\(94\)90371-9](https://doi.org/10.1016/0022-3468(94)90371-9)
3. Blakely ML, Spurbeck WW, Lobe TE. Current status of laparoscopic appendectomy in children. *Semin Pediatr Surg.* 1998;7:225-7.
[https://doi.org/10.1016/S1055-8586\(98\)70035-6](https://doi.org/10.1016/S1055-8586(98)70035-6)
4. Esposito C, Borzi P, Valla JS, Mekki M, Nouri A, Becmeur F, et al. Laparoscopic versus open appendectomy in children: a retrospective comparative study of 2,332 cases. *World J Surg.* 2007;31:750-5.
<https://doi.org/10.1007/s00268-006-0699-8>
5. Mc Garth PJ, Johnson G, Goodman JT, Schillinger J, Dunn J, Chapman J-A. CHEOPS: A behavioral scale for rating postoperative pain in children. In Fields HL, Dubner R, Carvero F (eds). *Advances in Pain Research and Therapy*. New York, Raven Press, 1985. p. 395-402.
6. Albersnagel FA. Veltan and musical mood induction procedures: a comparison with accessibility of thought associations. *Behav Res Ther.* 1988;26:79-96.
[https://doi.org/10.1016/0005-7967\(88\)90035-6](https://doi.org/10.1016/0005-7967(88)90035-6)
7. Jen HC, Shew SB. Laparoscopic Versus Open Appendectomy in Children: Outcomes Comparison Based on a Statewide Analysis *Journal of Surgical Research.* 2010;161:13-7.
8. Pedersen AG, Petersen OB, Wara P, Rønning H, Qvist N, Laurberg S. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open appendectomy. *Br J Surg.* 2001;88:200-5.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.2001.01652.x>
9. Marzouk M, Khater M, Elsadek M, Abdelmoghny A. Laparoscopic versus open appendectomy: a prospective comparative study of 227 patients. *Surg Endosc.* 2003;17:721-4.
<https://doi.org/10.1007/s00464-002-9069-2>
10. Li P, Xu Q, Ji Z, Gao Y, Zhang X, Duan Y, et al. Comparison of surgical stress between laparoscopic and open appendectomy in children. *J Pediatr Surg.* 2005;40:1279-83.
<https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2005.05.011>
11. Schmelzer TM, Rana AR, Walters KC, Norton HJ, Bambini DA, Heniford BT. Improved outcomes for laparoscopic appendectomy compared with open appendectomy in the pediatric population. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2007;17:693-7.
<https://doi.org/10.1089/lap.2007.0070>
12. Till H, Lochbuhler H, Lochbuhler H, Kellnar S, Bohm R, Joppich I. Patient controlled analgesia (PCA) in pediatric surgery: A prospective study following laparoscopic and open appendectomy. *Paediatr Anaesth.* 1996;6:29-32.
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.1996.tb00349.x>
13. Tomecka MJ, Bortsov AV, Miller NR, Solano N, Narron J, McNaull PP, et al. Substantial postoperative pain is common among children undergoing laparoscopic appendectomy. *Pediatric Anesthesia.* 2012;22:130-5.
14. Paar WD, Frankus P, Dengler HJ. The metabolism of tramadol by human liver microsomes human liver microsomes. *Clin Invest.* 1992;70:708-10.
<https://doi.org/10.1007/BF00180294>
15. Rosero EB, Joshi GP. Preemptive, preventive, multimodal analgesia: what do they really mean? *Plast Reconstr Surg.* 2014;134:85-93.
<https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000000671>
16. Penprase B, Brunetto E, Dahmani E, Forthoffer JJ, Kapoor S. The efficacy of preemptive analgesia for postoperative pain control: a systematic review of the literature. *AORN J.* 2015;101:94-105.
<https://doi.org/10.1016/j.aorn.2014.01.030>
17. Sener M. Preemptive analgesia for acute postoperative pain management in children. *Paediatr Anaesth.* 2016;26:856.
<https://doi.org/10.1111/pan.12942>
18. Bamigbade TA, Langford RM. The clinical use of tramadol hydrochloride. *Pain Reviews.* 1998;5:155-82.
<https://doi.org/10.1191/096813098668122984>
19. Van den Berg AA, Montoya-Pelaez LF, Halliday EM, Hassan I, Baloch MS. Analgesia for adenotonsillectomy in children and young adults: a comparison of tramadol, pethidine and nalbuphine. *Eur J Anaesthesiol.* 1999;16:186-94.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2346.1999.00451.x>
20. Ozkose Z, Akcabay M, Kemaloglu YK, Sezenler S. Relief of posttonsillectomy pain with low-dose tramadol given at induction of anesthesia in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2000;53:207-14.
21. Jebeles JA, Reilly JS, Gutierrez JF, Bradley EL, Jr, Kissin I. The effect of pre-incisional infiltration of tonsils with bupivacaine on the pain following tonsillectomy under general anesthesia. *Pain.* 1991;47:305-58.
[https://doi.org/10.1016/0304-3959\(91\)90220-R](https://doi.org/10.1016/0304-3959(91)90220-R)
22. Ng A, Swami A, Smith G, Davidson AC, Emembolu J. The analgesic effects of intraperitoneal and incisional bupivacaine with epinephrine after total abdominal hysterectomy. *Anesth Analg.* 2002;95:158-62.
<https://doi.org/10.1097/0000539-200207000-00028>
23. Cervini P, Smith LC, Urbach DR. The effect of intraoperative bupivacaine administration on parenteral narcotic use after laparoscopic appendectomy. *Surg Endosc.* 2002;16:1579-82.
<https://doi.org/10.1007/s00464-002-8803-0>
24. Lambert, A.W, Mayor A. Analgesic requirements for appendectomy: the differences between adults and children. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2000;82:67-8.
25. Wright, J.E. Controlled trial of wound infiltration with bupivacaine for postoperative pain relief after appendectomy in children. *Br J Surg.* 1993;80:110-11.
<https://doi.org/10.1002/bjs.1800800136>
26. Liu Y, Seipel C, Lopez ME, Nuchtern JG, Brandt ML, Fallon SC, et al. A retrospective study of multimodal analgesic treatment after laparoscopic appendectomy in children. *Paediatr Anaesth.* 2013;23:1187-92.

The effect of different maternal positions on reactivity of the nonstress test, maternal blood pressure and heart rate

Farklı maternal pozisyonların nonstres test reaktivitesi, maternal kan basıncı ve kalp atım hızına etkisi

Didem KIRATLI¹, Tülay YAVAN², Kazım Emre KARAŞAHİN³, Müfit Cemal YENEN⁴

¹Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, İzmir, Türkiye

²İzmir Ekonomi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İzmir, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

⁴Girne Üniversitesi Dr. Suat Günsel Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Girne, KKTC

ABSTRACT

Objective: We aimed to investigate the effects of different maternal positions on reactivity of the Nonstress Test (NST), maternal blood pressure and heart rate.

Methods: In this experimental study, 243 pregnant women were randomized to the position groups (sitting, semi-Fowler's, semi-Fowler's left lateral) at 34-37 and 38-40 gestational weeks. The questionnaire form inquiring socio-demographic and obstetric characteristics and "NST Form" were used. For the statistical comparison of the continuous variables, one-way ANOVA, and independent groups t test were used.

Results: Though not statistically significant difference existed, NST reactivity at sitting position was higher than the other positions, and it was higher in 38-40 gestational weeks relative to 34-37 gestational weeks ($p>0.05$). Results of NST reactivity were evaluated at 4 time periods. Time-to-reactivity in relation to position didn't reveal a significant difference. Independent of the position, we found a significant difference in time to reactivity between 0-5 and 0-10 minutes, and between 0-10 and 0-15 minutes ($p<0.05$), but there was no significant difference in time to reactivity between 0-15 and 0-20 minutes ($p>0.05$). Fetal heart rate, maternal systolic, diastolic blood pressure levels were similar in all gestational weeks regardless of the position, at baseline and 10 minutes later ($p>0.05$). Maternal heart rates were significantly different in semifowler left lateral position ($p<0.05$).

Conclusion: As the most comfortable positions for the pregnant women NST applications at semi-Fowler's left lateral and sitting positions seem to be more appropriate in order to get higher NST reactivity results. No significant difference was observed in NST reactivity between applications at 15 and 20 minutes, so application at 15 minutes may be sufficient for NST evaluation.

Keywords: Prenatal diagnosis, cardiotocography (CTG), high-risk pregnancy, NST

ÖZ

Amaç: Farklı maternal pozisyonların Nonstress Test (NST) reaktivitesi, maternal kan basıncı ve kalp atım hızına etkisini incelemeyi amaçladık.

Yöntem: Bu deneysel çalışmada, 34-37 ve 38-40 gestasyonel haftalarda 243 gebe kadın, belirlenen pozisyon gruplarına (oturarak, semifowler, semifowler sol lateral) randomize edildi. Veri toplamak için sosyodemografik ve obstetrik özellikleri içeren anket formu ve "NST Formu" kullanıldı. Sürekli değişkenlerin istatistik karşılaştırmalarında one-way ANOVA ve bağımsız gruplarda t testi kullanıldı.

Bulgular: NST reaktivitesi oturur pozisyonda diğer pozisyonlara göre daha yüksek, 38-40 haftalarda 34-37 haftalara göre daha yüksek bulundu fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmedi ($p>0.05$). Reaktif NST sonuçları 4 zaman diliminde değerlendirildi. Pozisyona göre reaktivite zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Pozisyondan bağımsız olarak, 0-5 ve 0-10 dk.'lar arasında, 0-10 ve 0-15 dk.'lar arasında reaktivite oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi ($p<0.05$), fakat 0-15 ve 0-20 dk.'lar arasında reaktivite oranları açısından anlamlı bir fark belirlenmedi ($p>0.05$). Pozisyondan bağımsız olarak bütün gestasyonel haftalarda bazal fetal kalp hızı, başlangıç ve 10. dk.'da maternal sistolik ve diastolik kan basıncı düzeyleri benzerdi ($p>0.05$). Maternal kalp atım hızı yarı-Fowler sol lateral pozisyonda önemli derecede farklı idi ($p<0.05$).

Sonuç: Gebeler açısından daha konforlu görünen ve daha yüksek reaktif sonuçlar görülen yarı-Fowler sol lateral ve oturur pozisyonlar NST uygulaması için daha uygun görünmektedir. 15 ve 20 dk.'lar arasında reaktivite oranları açısından anlamlı bir fark belirlenmediğinden 15 dk.'lık uygulamanın NST değerlendirmesi için yeterli olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Prenatal tanı, kardiyotokografi (KTG), yüksek riskli gebelik, NST

Alındığı tarih: 10.01.2018

Kabul tarihi: 11.06.2018

Yazışma adresi: Prof. Dr. Tülay Yavan, İzmir University of Economics Sakarya Caddesi, No:156, 35330 - Balçova - İzmir - Türkiye
e-mail: tulayaykan@hotmail.com

INTRODUCTION

Decreasing perinatal morbidity and mortality to minimum is the main objective of the obstetrics and could be possible by antenatal follow-ups ⁽¹⁾. Today it is possible -to some extent- to diagnose and treat fetal disease by in utero fetal evaluation. While the early aim has been to prevent and treat maternal diseases, fetal counterpart of this approach is now accepted as equally important. Philosophy of accepting “fetus as a patient” is spreading and fetal rights are spoken of ⁽²⁾.

In 1973, in order to reduce the the number of fetuses lost in utero, fetal heart rate (FHR) monitoring had begun to be used during delivery ⁽³⁾. There are different methods of fetal surveillance, and electronic fetal monitoring (EFM) has become the cornerstone ⁽⁴⁾. Antepartum EFM is one of the commonly used methods for the evaluation of fetal oxygenation. A properly applied EFM contributes significantly to early detection of fetal hypoxia, and thus helps to prevent fetal mortality and healthier fetomaternal outcomes ⁽⁵⁾. As proposed in the literature, main purpose of fetal surveillance is to detect fetal hypoxia and acidosis, and therefore help to prevent perinatal mortality/morbidity, optimize outcomes and minimize medicolegal risks ^(6,7). Advantages of EFM include lower intrapartum death rates, better Apgar scores, and the assurance of well-being in the high-risk fetus ⁽⁸⁾.

The most common method of antepartum fetal surveillance assessment by FHR interpretation is the nonstress test (NST) ⁽⁴⁾. NST provides fetal surveillance in the antepartum and intrapartum periods that would help to decrease the incidence of birth asphyxia with the lowest possible rate of unnecessary obstetrical intervention ^(9,10). The NST consists of monitoring only, and the fetus is not challenged or stressed by uterine contractions. Therefore, it is noninvasive, painless, and believed to be without risk to mother or fetus ⁽¹¹⁾.

The NST is typically performed in the semi-Fowler's, semi-Fowler's left lateral, sitting or side lying positions ^(11,12), in an office or a hospital setting during daytime hours as a routine screening test. Women are requested to be nonfasting and to have refrained from recent smoking which can adversely

affect test results. The FHR is monitored by the placement of a fetal heart rate and a uterine contraction probe on maternal abdomen with one or two belts. The usual 20 minutes of monitoring may be extended to 40 minutes if the fetus is in a sleep cycle, or when necessary. The woman records each fetal movement by the use of self-operated markers. A nonreactive (abnormal) NST reactivity indicates lack of sufficient FHR accelerations over a 40-minute period. Again, it is important to take into account the gestational age of the fetus. Both fetal movement and the amplitude of the FHR accelerations increase with gestational age ⁽¹²⁾.

Most commonly, nurses perform and interpret nonstress test results; thus, they have a responsibility to ensure that assessment of fetal well-being is as accurate and effective as possible. Nursing responsibilities in EFM include giving information, evaluation of maternal status, observation, interpretation of results, and proper intervention according to EFM data ^(12,13). The nurse may also report the findings to the family physician/obstetrician for further interventions. The nurse may also use this opportunity to assess learning needs of the mother concerning the importance of fetal movements and provide information and training ⁽¹²⁾.

Recently various alternative positions for NST applications have been proposed, such as walking or sitting positions. Maternal perception of fetal movements has been found to be highest in the reclining position, but the walking and sitting positions have resulted in a shorter period to obtain two accelerations of FHRs ⁽¹²⁾. Some suggest that after 32 gestational weeks, lateral recumbent or sitting positions may be more acceptable for the patients at least to avoid inducing supine hypotension or maternal and possibly fetal discomfort ⁽⁴⁾.

There are limited number of studies related to maternal position in NST in the literature. In this study, we aimed to investigate the effects of different maternal positions on reactivity of the NST, maternal blood pressure and heart rate.

MATERIAL and METHODS

We performed this experimental study in the

Obstetric and Gynaecologic Clinic in an Education and Research Hospital, located in Ankara/Turkey, between December 2014 and April 2015. Ethical approval was received from the Institutional Board. The sample of this study consisted of the pregnant women in their 34-40 gestational weeks, who came for routine NST evaluation and accepted to participate in the study during the study period. The participants were informed about the study, and also required to read and sign the informed consent form. Sample size was calculated to be at least 63 pregnant women for each group within the 95% confidence interval, using power and sample size program. We have prepared a table according to NST position and gestational weeks. At least 9 pregnant women for each gestational week were assigned in each group. We placed pregnant women in the queue to the corresponding group according to this table. We evaluated 63 pregnant women in sitting position, 91 in semi-Fowler's position and 89 in semi-Fowler's left lateral position during study time.

Inclusion Criteria:

- Low risk pregnant women aged between 18-40 years with a single fetus, and available fetal biometric measurements and amniotic fluid consistent with gestational age of 34-40 gestational weeks and applying for NST evaluation
- Pregnants in non-fasting state who quitted smoking recently

Exclusion Criteria:

- Smoking and alcohol use in pregnancy
- Fetal anomaly findings in ultrasonography
- High body temperature before NST, maternal systemic diseases and drug use.

Forms used in the study:

In the study data were collected using the questionnaire form containing the socio-demographic and obstetrics characteristics of the women and "NST Form".

The socio-demographic and obstetric characteristics questionnaire consisting of 20 questions about age, education, employment status, history and health problems in previous and current pregnancy was

developed by the researchers.

We prepared a NST Form by using definitions updated by the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) in 2008. This NST form contains information about maternal position, onset, and termination times, maternal blood pressure and heart rate at the beginning and 10 minutes after, body temperature before test, fetal movements felt by the mother, contractions, basal FHR, variability, accelerations, decelerations, and the time period when test reactivity was achieved.

Application of the study:

- The NST applications were all made by researchers.
- Following positions were used for performing NST: 1) Semi-Fowler, 2) Semi-Fowler left lateral and 3) Sitting
- As previously described, pregnant women were randomly assigned to the groups by following the position table in accordance with gestational age.
- NST application were made
- If a pregnant woman didn't accept the proposed position, she was excluded from the study.
- NST results were interpreted by researchers and an obstetrician, and saved to the NST form.

Data Analysis:

The data collected from 243 pregnant women were analysed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 15.0 for Windows Evaluation Version. Pregnant women in each position group were divided into two separate groups: one group consisted of gravidas in 34-37 gestational weeks, the other group consisted of gravidas in 38-40 gestational weeks. Statistical analyses were done according to position groups and gestational weeks in each group. For descriptive statistics, frequencies, arithmetic mean, standard deviation, median, percentile, minimum and maximum values were used. For the statistical comparison of the continuous variables, one-way variance analysis (One way ANOVA), and t test in independent groups were used. For the statis-

tical comparison of the discrete variables, chi-square or Fisher's exact chi-square test were used. McNemar's test was used in the dependent group. For the linear relationships between variables, Spearman correlation test was used. $p < 0.05$ value was considered to be statistically significant.

RESULTS

Mean age of pregnant women was 30.1 ± 4.8 (19-40) years, 60.1% (n=146) of them had university and higher education, and 40.3% of them were employed. Primigravidas consisted of 42.8% (n=104), nulliparas 54.3% (n=132) of the study population. Out of 136 pregnant women, 56.0% of them were in 34-37 gestational weeks (Group 1), and others (44.0%) were in their 38-40 gestational weeks (Group 2).

Most (81.5%, n=198) of the total NST results demonstrated NST reactivity. In 77.2% (n=105) of the pregnant women in their 34-37 gestational weeks, and 86.9% (n=93) of the pregnant women in their gestational 38-40 weeks demonstrated NST reactivities. Statistics showed that, regardless of the position, reactivity was

Table 1. NST results according to the gestational weeks and maternal position.

Gestational weeks		Reactive	Non-reactive	Fetal tachycardia	Total
34-37 gestational week	n %	105 (77,2)	24 (17,7)	7 (5,1)	136 (100)
38-40 gestational week	n %	93 (86,9)	13 (12,2)	1 (0,9)	107 (100)
Total	n %	198 (81,5)	37 (15,2)	8 (3,3)	243 (100)
*Test / p		5,109 ^a / 0,078			
Positions		Reactive	Non-reactive	Fetal tachycardia	Total
Semi fowler	n %	71 (78,0)	16 (17,6)	4 (4,4)	91 (100)
Semi fowler left lateral	n %	72 (80,9)	15 (16,9)	2 (2,2)	89 (100)
Sitting	n %	55 (87,3)	6 (9,5)	2 (3,2)	63 (100)
Total	n %	198 (81,5)	37 (15,2)	8 (3,3)	243 (100)
*Test / p		2,866 ^a / 0,581			

* Pearson Ki-square

not significantly different between the two groups ($p > 0.05$) (Table 1).

We have found test results to be positive in semi-Fowler, semi-Fowler's left lateral and sitting positions in 78% (n=71), 80.9 % (n=72) and 87.3% (n=55) of the pregnant women, respectively. There were no significant differences in NST reactivity between maternal positions regardless of gestational weeks ($p > 0.05$) (Table 1).

When a total of 198 reactive NST results were evaluated in 4 different time periods, (0-5, 6-10, 11-15 and 16-20 minutes) time-to-reactivity in relation to maternal position did not reveal a statistically significant difference among groups ($p > 0.05$). When the time-to-reactivity periods (0-5 min, 0-10 min, and 0-15 min) were compared independently from maternal positions, there was a statistically significant difference ($p < 0,001$).

Table 2. Time-to-reactivity periods according to maternal position.

Time period		Semi fowler	Semi fowler left lateral	Sitting	Total	*Test	p
0-5 minutes	n %	41 (57,7)	38 (52,8)	31 (56,4)	110 (55,6)	2,697 ^a	0,846
6-10 minutes	n %	18 (25,4)	24 (33,3)	19 (34,5)	61 (30,8)		
11-15 minutes	n %	10 (14,1)	8 (11,1)	4 (7,3)	22 (11,1)		
16-20 minutes	n %	2 (2,8)	2 (2,8)	1 (1,8)	5 (2,5)		
Total	n %	71 (100)	72 (100)	55 (100)	198 (100)		

Maternal position independent time-to-reactivity periods.

		Total	Test/p***
0-5 minutes	n %	110 (55,6)	*192,421 ^a p<0,001
0-10 minutes	n %	171 (86,4)	*40,890 ^a p<0,001
0-15 minutes	n %	193 (97,5)	
0-20 minutes	n %	198 (100)	
Total	n %	198 (100)	

* Pearson ki-square

**Fisher Exact Test

***p values belong to the previous total time period ratio comparison.

When the time-to-reactivity periods between 0-15 and 0-20 minutes were compared independently from

maternal position, there was no statistically significant difference ($p>0,05$) (Table 2).

Table 3. Maternal perception of fetal movements and NST results according to maternal position.

Maternal position		Fetal movements	Reactive	Non-reactive	Fetal tachycardia	Total (n)	*Test	p
Semifowler	Yes	n	67	11	4	82	10,073 ^a	0,66
		%	94,4	68,8	100	90,1		
	No	n	4	5	0	9		
		%	5,6	31,3	0	9,9		
Total		n	71	16	4	91		
		%	100	100	100	100		
Semifowler left lateral	Yes	n	69	10	2	81	13,111 ^b	0,12
		%	95,8	66,7	100	91		
	No	n	3	5	0	8		
		%	4,2	33,3	0	9		
Total		n	72	15	2	89		
		%	100	100	100	100		
Sitting	Yes	n	53	5	2	60	2,129 ^c	0,345
		%	96,4	83,3	100	95,2		
	No	n	2	1	0	3		
		%	3,6	16,7	0	4,8		
Total		n	55	6	2	63		
		%	100	100	100	100		

* Pearson ki-square

Table 4. Starting and 10 minutes blood pressure (BP) and heart beat values in different maternal positions.

		Position			*Test	p
		Semi fowler n=91	Semi fowler left lateral n=89	Sitting n=63		
Systolic BP (mm/hg)	Starting 10 minutes	104,8±11,2 99,2±12,6	104,0±11,9 100,3±11,9	104,3±13,1 98,2±12,1	0,867 ^a	0,421
	*difference	5,6±14,9	3,6±12,1	6,1±9,5		
	**Min-Max	(-40)-35	(-30)-30	(-10)-35		
	***%95 CI	2,5-8,7	1,1-6,2	3,7-8,5		
Diastolic BP (mm/hg)	Starting 10 minutes	67,2±9,6 66,7±10,4	67,3±9,2 66±8,9	66,3±10,2 63,8±7,4	0,677 ^b	0,509
	difference	0,5±11,3	1,2±9,9	2,5±9,6		
	Min-Max	(-30)-40	(-30)-30	(-20)-40		
	%95 CI	(-1,8)-2,9	(-0,8)-3,3	0,1-4,9		
Heart Beat (beat/minute)	Starting 10 minutes	93,5±13,3 94,1±11,4	89,2±13 93±12,5	89,9±10,1 91,2±10,5	3,665 ^c	0,027
	difference	-0,5±8,5	-3,7±8,1	-1,3±7,7		
	Min-Max	(-24)-20	(-28)-15	(-38)-16		
	%95 CI	(-2,3)-1,1	(-5,4)-(-2)	(-3,3)-0,6		

*One way ANOVA, **Minimum-Maximum, ***%95 Confidence interval

During NST, 91.8% (n=223) of pregnant women felt fetal movements. In 198 reactive NST's, 95.5% (n=189), and in 37 non-reactive NST's, 70.3% (n=26) of pregnant women felt the fetal movements. Fetal movements were felt by the mothers in 100% of 8 NST's where fetal tachycardia was recorded. Predictability rates of correct maternal perception of fetal movements in semi-Fowler's, semi-Fowler's left lateral, and sitting positions (reactive: movement (+), nonreactive: movement (-), fetal tachycardia: movement (+) were found to be 83.5, 85.4, and 88.9%, respectively. In sitting position, perception of the fetal movements by the pregnant women was higher when compared to other positions, however, there was no statistically significant difference in NST reactivity/nonreactivity among the positions ($p>0.05$) (Table 3).

We have not found a statistically significant difference in maternal perception of fetal movement and NST reactivity/nonreactivity according to the gestational weeks (between Group 1 and Group 2) ($p>0.05$). Any significant difference was not found in fetal baseline heart rates regarding the maternal position among gestational age groups of 34-37 and 38-40 weeks ($p>0.05$).

According to different maternal positions, maternal systolic, diastolic blood pressure levels between baseline and at 10 minutes were not significantly different ($p>0.05$). Maternal heart rate values however, were significantly different in semi Fowler's left lateral position ($p=0.027$) (Table 4).

DISCUSSION

Maternal positions, such as lateral recumbency, lateral tilts, semi-Fowler's, semi-Fowler's with tilts, and sitting have been suggested for NST. These positions optimize uterine perfusion and fetal heart rate patterns and prevent maternal hypotension ^(11,12,14,15). Since supine hypotension has been reported in previous studies, we have not included a maternal supine position in our study groups.

In our study, in sitting position NST reactivity was found to be higher than the other positions without any statistically significant intergroup difference ($p>0.05$). In study of Cito et al. ⁽¹⁶⁾ since in NST tests

fetal reactivity was observed at an earlier stage in sitting position or during walking, they proposed using these NST positions. Aluş et al. ⁽¹⁴⁾ investigated the effects of sitting up, semi-Fowler's, supine and supine left positions on fetal reactivity and time-to-reactivity in NSTs performed with four different groups in 408 women, and found statistically significant results, in that supine position yielding the lowest (69%) and semi-Fowler's position the highest reactivity (85.3%) rates. Kaur et al. ⁽¹⁷⁾ did not observe significant difference in reactivity of NST between left lateral and sitting position. Moffatt et al. ⁽¹⁵⁾ compared semi-Fowler's position with semi-Fowler's left or right positions in their evaluation of 738 NST recordings of 573 pregnant women between 32-42. gestational weeks and found no clinically or statistically significant differences as for NST reactivities between the three groups, with an overall reactivity of 96.37 percent.

In order to get a reliable reactive NST result, a 20-minute-application is generally accepted as sufficient ^(12,14). However, due to the increased number of patients and thus relatively limited number of electrocardiograms and technical personnel, 20-minute-application seem to cause long waiting periods for the pregnant women in the queue for NST. In our study we have not encountered a statistically significant difference in reactivity rates in relation to gestational weeks and maternal monitoring positions. When we evaluated the NST results in 4 time periods (0-5, 6-10, 11-15 and 16-20 minutes) independent of the position, we found statistically significant differences in time to reactivity between 0-5, 0-10, 0-10 and 0-15 minutes ($p<0.001$). There was no significant difference between 0-15 minutes and 0-20 minutes regarding the time to reactivity ($p>0.05$), which makes us to think that 15 minutes could be sufficient for a NST application. A randomized study of 108 patients with singleton pregnancies at their 32. to 42. gestational weeks who had undergone NST reactivity tests in semi-Fowler's or left lateral recumbent positions revealed that the semi-Fowler's position was a superior position for conducting a NST within a short period, which could decrease the need for prolonged monitoring and lead to a more time-effective evalua-

tion of patients at risk⁽¹⁸⁾. Cito et al.⁽¹⁶⁾ found that the duration of NST reactivities in the reclining position (defined as the time taken to record the three large accelerations) were comparable, however it was significantly shorter in the sitting position or during walking with the progression of pregnancy. Kaur et al.⁽¹⁷⁾ showed that NST performed in the left lateral position significantly required less time to achieve reactivity as compared to sitting position. Aluş et al.⁽¹⁴⁾ could not find statistically significant differences among the four groups according to time to detect reactivity, supine position causing the lowest reactivity in tandem with physical discomfort such as back pain and difficulty in breathing in corroboration with previous literature.

Overall maternal perception of fetal movement rate in our study was found to be 95.5% in all reactive NSTs. Correct perception rate of fetal movements in sitting position was higher, although not statistically significant. When NST reactivity and maternal perception of fetal movements was evaluated according to maternal positions and gestational weeks, a statistically significant difference could not be found. Cito et al.⁽¹⁶⁾ reported that the number of fetal movements perceived by the mother was greater in the reclining position than in sitting position or walking.

In our study, as Friedman et al.⁽¹⁹⁾ also previously reported, there was no statistically significant difference in baseline FHRs in all gestational weeks regarding maternal position. Also Cito et al.⁽¹⁶⁾ concluded that baseline FHR did not significantly change with maternal position.

We have not encountered a significant difference in 0 and 10 minute values of maternal systolic and diastolic blood pressures regarding the maternal position ($p>0.05$), but we noted a significant difference in maternal heart rate regarding the maternal position ($p=0.027$). Indeed, heart rate values in the semi-Fowler's left lateral position were significantly less than the sitting position after 10 minutes. We found only one article in the literature evaluating maternal blood pressure during NST⁽¹⁵⁾, and there are no studies evaluating maternal heart rate during NST to the best of our knowledge. Moffatt et al.⁽¹⁵⁾ suggested using laterally tilted semi-Fowler's positions, rather

than semi-Fowler's positions, to refrain from supine hypotensive syndrome symptoms such as nausea, vertigo, dizziness in semi-Fowler's positions, although their blood pressure recordings were recorded as normal.

Accurate evaluation of electronic fetal monitoring and appropriate interventions when necessary should be a basic skill of midwives and nurses working in obstetric services. Midwives and nurses usually leave evaluation to doctors after acquiring EFM results. They should be given more training and practice opportunities, which would help them to make more independent decisions and take more responsibility, helping more patients in shorter time^(5,13).

CONCLUSIONS

When the literature and our study results are evaluated, we believe that a specific position to all pregnant women in order to increase the reactivity of NST will not be feasible at the moment. However, NST applications at semi-Fowler's left lateral and sitting positions seem to be more appropriate in order to get results in the most comfortable position for the pregnant women.

Our study results did not show a statistically significant difference between 15 and 20 minute- NST applications as for NST reactivity, making us think that 15 minute-applications may be sufficient for NST evaluation.

A NST application in optimal conditions would prevent unnecessary waiting periods in outpatient clinics, uncomfortable conditions for pregnant women, further unnecessary examinations and evaluations, unjust decisions for hospitalization and deliveries, unnecessary costs and use of resources.

Positioning pregnant for NST is a very simple procedure, which help achievement of better and faster results. Pregnant women tend to feel the positions where their fetuses are more active, therefore asking their cooperation would help health personnel to make better decisions for maternal position during NST.

Studies from multicenter studies may provide additional evidence on the subject.

Limitations of the study:

Smoking and/or alcohol use during pregnancy or exposure as a passive smoker have been determined according to self reports of the women.

In our clinic, routine NST applications are made in semi-Fowler's, semi-Fowler's left or right lateral positions. Some pregnant women didn't accept sitting position (thinking it is out of routine practice) for NST. These pregnant women were excluded from the study and we evaluated the pregnant women in sitting (n=63), semi Fowler's (n=91), and semi -Fowler's left lateral positions (n=89) during our study period.

REFERENCES

- Kinas MG, Demircan Sezer S, Yuksel H, Odabasi AR, Ture M. The role of fetal movement amount on predicting the non-stress test results. *Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology*. 2011;8(4):238-43. <https://doi.org/10.5505/tjod.2011.45822>
- Çiçek N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi [Obstetrics and Gynecology Textbook]. Güneş. İstanbul, 2006; p. 239. In Turkish
- Çorbacıoğlu Kara A. Antepartum fetal monitoring. In: Has R. (Translation Editor). *Fetal Heart Rate Monitoring* (Editors: Freeman RK, Garite TJ, Nageotte MP). Nobel, 2015; p. 181-202.
- Esin S. Factors that increase reactivity during fetal nonstress testing. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2014;26(2):61-6. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000050>
- Demir N, Okumuş H, Aluş Tokat M. The effect of EFM education program on midwives and nurses' knowledge and interpretation skills. *Dokuz Eylül University Nursing Journal*. 2011;4(2):63-6. <https://dspace.deu.edu.tr/xmlui/handle/12345/4585>
- Miller DA, Miller LA. Electronic fetal heart rate monitoring: applying principles of patient safety. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2012;206(4):278-83. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.08.016>
- Kiettisanpipop P, Phupong V. Intrapartum and neonatal outcome of screening non-stress test (NST) compared with no screening NST in healthy women at 40-40 (+6) weeks of gestation. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2015;41(1):50-4. <https://doi.org/10.1111/jog.12497>
- McConaughy E. Fetal Evaluation and Clinical Applications. In: Angelini DJ, Lafontaine D. (editors). *Obstetric Triage and Emergency Care Protocols*. Springer Publishing Company. 2013; p.97-109.
- Liston R, Sawchuck D, Young D. Fetal health surveillance: Antepartum and intrapartum consensus guideline. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2007;29(9):3-4. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)32615-9](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)32615-9)
- Aktulay A, Engin Üstün Y, Yapar Eyi E, Yörük Ö, Hançerlioğulları N, Mollamahmutoğulları L. Evaluation of non-reactive NST at low risk pregnancy. *The Journal of Gynecology-Obstetrics and Neonatology* 2013;10(37):1542-4.
- McKinney ES, James SR, Murray SS, Nelson K, Ashwill J. *Maternal-Child Nursing E-Book*. Fifth Edition, Elsevier 2018; (Last Accessed Date: November 9, 2017), p. 281. <https://books.google.com.tr/books?isbn=0323478344>
- Davidson M, London M, Ladewig P. *Old's maternal-newborn nursing&women's health across the lifespan*. Ninth edition, Harlow, 2014; p. 548-50.
- Aluş Tokat M. Antepartum elektronik fetal monitoring. In: Aluş Tokat M. (editor). *Gebelikte ve Doğum Eyleminde Elektronik Fetal İzlem [Electronic fetal monitoring in antepartum and intrapartum]*. Deomed, İstanbul; 2013. p. 37-50. In Turkish
- Aluş M, Okumuş H, Mete S, Güçlü S. The effects of different maternal positions on nonstress test: an experimental study. *Journal of Clinical Nursing*. 2007;16(3):562-8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2006.01570.x>
- Moffatt FW, van den Hof M. Semi-Fowler's positioning, lateral tilts, and their effects on nonstress tests. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*. 1997;26(5):551-7. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6909.1997.tb02158.x>
- Cito G, Luisi S, Mezzesimi A, Cavicchioli C, Calonaci G, Petraglia F. Maternal position during non-stress test and fetal heart rate patterns. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2005;84(4):335-8. <https://doi.org/10.1111/j.0001-6349.2005.00644.x>
- Kaur VS, Saha PK. A comparative study to assess the effect of different maternal position on reactivity and time consumption for non stress test. *Nursing and Midwifery Research Journal*. 2015;11(4):145-52.
- Nathan EB, Haberman S, Burgess T, Minkoff H. The relationship of maternal position to the results of brief nonstress tests: a randomized clinical trial. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2000;182(5):1070-2. <https://doi.org/10.1067/mob.2000.105443>
- Friedman M, Divon MY, Zimmer EZ, Goldstein I, Peretz BA, Paldi E. Nonstress test in standing and lying women. *Early Human Development*. 1983;8(3-4):317-22. [https://doi.org/10.1016/0378-3782\(83\)90014-2](https://doi.org/10.1016/0378-3782(83)90014-2)

Çocukluk çağında obezitenin işeme fonksiyon bozukluğuna katkısı var mıdır?

Does childhood obesity have effect on voiding dysfunction?

Rahime RENDA, Sevdâ TURHAN

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

ÖZ

Amaç: Çocuklarda obezite, tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olup, işeme bozuklukları ile ilişkisi gösterilmiştir. Alt üreter sistem işeme disfonksiyonu, anatomik ve nörolojik anomalileri olmayan hastalarda dış üretra sfinkterinin gevşeyememesinin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Çalışmamızın amacı, obez çocuklar ile normal kilodaki işeme fonksiyon bozukluğu olan çocukların klinik semptomlarını, tiplerini, işeme semptom skorlarını ve üroflow şekillerini karşılaştırmaktır.

Yöntem: Çalışmamıza yaşları 7-18 arasında olan, 45 obez ve benzer yaş ve cinsiyette, normal kiloda 40 hasta alındı. Bu hastalara işeme semptom skoru, üriner sistem ultrasonografisi ve işeme sonrası mesanede kalan idrar volüm tayini, üroflowmetri-EMG uygulandı. Elde edilen üroflow eğrileri çan, kule, kesilmiş, kesik kesik ve plato olarak sınıflandırıldı ve sonuçlar iki grup arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Her iki grubun yaş, cinsiyet, ailede enürezis ve/veya işeme disfonksiyonu öyküsü varlığı benzer bulundu. Obez hasta grubunda işeme semptom skorları kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,05$). İdrar yolu enfeksiyonu ve kabızlık görülme oranı obez grupta daha yüksekti ($p<0,05$). En sık görülen semptom, obez grubunda ani sıkışma ve idrarı tam boşaltamama iken, enürezis nokturna ve idrar kaçırdığını hissetme kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0,05$). Üroflow şekillerinden kesilmiş ve plato obez grubunda sık iken, kesik kesik işeme şekli kontrol grubunda sıklıkla bulundu ($p<0,05$). Ultrason bulgularında artık idrar miktarı ve mesane hacmi, detrusör kas kalınlığı, obez hastalarında yüksek olup, istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç: İşeme disfonksiyonu, obez çocuklarda sorgulanması ve tedavi edilmesi gereken önemli bir sağlık sorunudur. Erken tanı ve tedavi, prognozu olumlu etkilediği gibi, tedavi süresini de kısaltmaktadır.

Anahtar kelimeler: Çocuk, işeme disfonksiyonu, obezite, semptom, üroflow-EMG

ABSTRACT

Objective: Childhood obesity is an important health problem all over the world and has been shown to be associated with voiding disorders. Lower urinary system voiding dysfunction in patients without anatomic, and neurological anomalies becomes manifest as a result of nonrelaxation of external urethral sphincter. The aim of our study is to compare the clinical symptoms, their types, voiding symptom scores and uroflow patterns of obese and normal weight children with voiding dysfunction.

Method: Forty-five obese, and 40 age-matched normal weight children aged between 7-18 years were enrolled in this study. All patients underwent voiding symptom scoring, urinary system ultrasonography for measurement of residual urine volume and uroflowmetry-EMG. Uroflow curves were classified as bell, tower, interrupted, staccato and plateau. The results were compared between groups.

Results: Both groups had similar age, gender, family history of enuresis and/or voiding dysfunction. In obese group, voiding symptom scores, were significantly higher than those of the control group ($p<0.05$). Rates of urinary tract infection and constipation were higher in the obese group ($p<0.05$). The most common symptoms were urgency and inability to void urine completely in the obese group, however enuresis nocturna, and inability to feel urine leakage were detected to be significantly more frequent in the control group ($p<0.05$). While interrupted and plateau uroflow patterns were frequent in the obese group, while staccato pattern was more common in the control group ($p<0.05$). Residual urine volume, detrusor muscle thickness were increased in the obese group without statistical significant difference ($p>0.05$).

Conclusion: Voiding dysfunction is an important health problem that needs to be questioned and treated in obese children. Early diagnosis and treatment effects the prognosis positively and also shortens the duration of the treatment.

Keywords: Child, voiding dysfunction, obesity, symptom, uroflow-EMG

Alındığı tarih: 27.04.2018

Kabul tarihi: 17.06.2018

Yazışma adresi: Dr. Rahime Renda, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nefroloji Bölümü, Antalya - Türkiye
e-mail: rahimeg@yahoo.com

*Bu çalışma, daha önce 26-29 nisan 2018 tarihindeki "Çocuk Hekiminin Bir Günü" adlı kongrede sözel bildiri olarak yayınlanmıştır.

GİRİŞ

Çocuklarda obezite son yıllarda sıklığı gittikçe artan, sekonder hastalıklara da neden olabilen önemli bir sağlık sorunudur ⁽¹⁾. Kardiyovasküler ve renal hastalıklar ⁽²⁾ başta olmak üzere, gastrointestinal sorunlardan reflü, kabızlık ve fekal inkontinansın da obeziteyle ilişkisi gösterilmiştir ^(3,4).

Alt üriner sistem işeme disfonksiyonu (AÜİD), nörolojik veya anatomik bozukluk olmaksızın, pelvik tabanlı kasların işeme sırasında aşırı aktivite göstermesi veya tam olarak gevşeyememesi olarak tanımlanmaktadır ⁽⁵⁾. Bu tip işeme bozukluklarında, idrar kaçırma ve idrar sıklığında değişiklikler, sıkışma, tutma manevralarının varlığı, noktüri, zayıf ve kesik kesik idrar yapma gibi semptomlar gelişebilmektedir. Bu bozukluklar çocuklarda yineleyen idrar yolu enfeksiyonu, vezikoüreteral reflü ile ilişkili olabilir ⁽⁶⁾, ek olarak çocuklarda duygusal ve davranışsal değişikliklere yol açarak daha düşük yaşam kalitesine neden olabilmektedir ⁽⁷⁾.

Obezite ve işeme disfonksiyonu arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalara sıklıkla erişkin yaş grubunda rastlanmaktadır ^(8,9). Artmış vücut kitle indeksi (VKİ) ile intraabdominal ve intravezikal basınç arasındaki ilişki çalışmalarla gösterilmiştir. Kilo artışının abdominal ve mesane basıncını arttırarak işeme disfonksiyonuna ve aşırı aktif mesaneye neden olabileceği ileri sürülmüştür ⁽¹⁰⁾. Buna ek olarak insülin ve glukoz metabolizma bozukluğunun da alt üriner sistemi etkileyebileceği belirtilmiştir ⁽¹¹⁾.

Çocuklarda ve adolesan grupta obezite ve alt üriner sistem işeme disfonksiyonu ilişkisini gösteren çalışma oldukça azdır. Daha çok obezite ve mono-semptomatik enürezis nokturna ile ilgili çalışmalar mevcuttur ⁽¹²⁾. Çalışmamızın amacı, obez ile normal kilodaki işeme disfonksiyonlu çocukların demografik parametrelerini, işeme bozukluğu ile ilişkili semptomlarını, disfonksiyonel işeme semptom skorlarını ve üroflovetri (UF) şekillerini karşılaştırmak ve obezite ile ilişkili spesifik üriner semptomlarının olup olmadığını belirlemektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2015 ile Mart 2018 arasında Çocuk Nefroloji Polikliniğinde işeme disfonksiyonu tanısı alan, yaşları 7 ile 18 arasında olan, 45 obez ile 40 normal kilolu hasta dahil edilmiştir. Çalışma için Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırma Etik Kurulu'ndan Etik Kurul onayı alınmıştır.

Yaşa ve cinsiyete göre VKİ (kg/m²)>95 persentil olan çocuklar obez, VKİ normal sınırlarda olan çocuklar ise kontrol grubu olarak tanımlandı. İdrar yolu enfeksiyonu (İYE) olan, ilaç kullanan, nörolojik ve anatomik bozukluğu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalardan ayrıntılı öykü alındı ve disfonksiyonel işeme semptom skorlaması (DİSS) ⁽¹³⁾ uygulandı. Altta yatan anormallikleri dışlamak için kapsamlı fizik muayene ve renal ultrasonografi (USG) yapıldı. USG ile detrüsor kas kalınlığı ve işeme sonrası mesanede kalan idrar miktarı ölçüldü. İYE ekarte etmek için tam idrar tetkiki ve idrar kültürü gönderildi. Ultrasonogramda yeterli mesane dolumu yapıldıktan sonra elektromiyografi (EMG) ile kombine UF yapıldı.

UF-EMG (MMS Ölçüm Sistemleri Uroflow ve Biofeedback Unit, Medical Measurement Systems, Enschede, Hollanda), merkezimizde tek bir deneyimli klinisyen tarafından yapıldı ve çocuk nefroloğu tarafından analiz edildi. Entegre EMG yüzey elektrodları, 3 ve 9 pozisyonlarında dış anal sfinkterinin kenarına yerleştirildi. UF hasta tam idrara sıkıştığında yapıldı. Elde edilen UF eğrileri çan, kule, kesik kesik, kesilmiş ve plato olarak sınıflandırıldı. Demografik veriler, işeme bozukluğu ile ilgili semptomlar, DİSS, USG sonuçları ve UF şekilleri iki grup arasında karşılaştırıldı.

İstatiksel Analiz

Veriler SPSS 22.0 sürümü (IMB SPSS Inc., New York, Amerika Birleşik Devletleri) kullanılarak analiz edildi. Sürekli sayısal değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak özetlenmiştir. Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımı uyup uyumadığını araştırmak için Shapiro Wilk Testi kullanıldı. Hasta ve kontrol grubu arasında sürekli

sayısal değişkenler açısından fark olup olmadığı bağımsız gruplarda t testi ile incelendi. İki grup arasında kategorik değişkenler açısından fark olup olmadığını belirlemek için ki-kare veya Fisher kesin ki-kare testi kullanıldı. Tüm istatistiksel verilerde $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 28'i (%62,2) kız, 17'si (%37,8) erkek toplam 45 obez çocuk ile 30'u (%75) kız, 10'u (%25) erkek toplam 40 normal kilolu (kontrol grubu) işeme disfonksiyonu tanısı almış hasta dahil edildi. Obez hastaların yaş ortalaması $12,2\pm3,2$, kontrol grubunun yaş ortalaması $11,2\pm2,7$ yıl olup iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Her iki grubun yaş, erkek/kız oranı, ailede enürezis ve/veya işeme disfonksiyonu öyküsü varlığı benzer olup iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$). İYE öyküsü ve DİSS ise obez grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$) (Tablo 1).

Tablo 2'de, iki grup arasında hastaların işeme bozukluğunu gösteren semptomlar karşılaştırıldı. Sık veya az sıklıkta idrara gitme oranları iki grup arasında benzer olup istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$). Ayak çaprazlama manevrası, enürezis nokturna ve idrar kaçırdığını hissetmeme kontrol grubunda anlamlı derecede yüksek iken ($p<0,05$), obez grupta ani

sıkışma, kabızlık, kesik kesik idrar yapma ve idrarını tam boşaltamama semptomlarının oldukça sık olduğu görüldü ($p<0,05$).

USG bulguları değerlendirildiğinde iki grup arasında detrusör kas kalınlığı (DKK) ve işeme sonrası mesanede kalan idrar miktarı oranları benzer olup, istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 3).

UF şekillerinden çan eğrisi oranı iki grupta benzer bulundu ($p>0,05$). Kesilmiş işeme şekli obez grubunda, kesik kesik işeme şekli ise kontrol grubunda anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,05$). Plato şekli her iki grupta ikinci sıklıkta olup, gruplar arasında istatistiksel fark bulunmadı ($p>0,05$). Kule şekli iki obez hastada saptanmış olup, kontrol grubunda hiç saptanmadı (Tablo 4).

Tablo 2. Gruplar arasında semptomların karşılaştırılması.

Özellikler	Obez grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)	P
Ani sıkışma	30 (26,3)	22 (15,5)	<0,05
Sık idrara çıkma (>7 kez/gün)	10 (8,8)	18 (12,7)	>0,05
Az idrara çıkma (<3 kez/gün)	13 (11,4)	11 (7,7)	>0,05
Ayak çaprazlama manevrası	11 (9,6)	29 (20,4)	<0,05
İdrar kaçırdığını hissetmeme	2 (1,8)	15 (10,6)	<0,05
Kesik kesik idrar yapma	17 (14,9)	12 (8,5)	<0,05
İdrarını tam boşaltamama	5 (4,4)	0 (0)	<0,05
Enürezis nokturna	9 (7,9)	25 (17,6)	<0,05
Enkomprezis	0 (0)	2 (1,4)	<0,05
Kabızlık	17 (14,9)	8 (5,6)	<0,05

Tablo 3. USG'de detrusör kas kalınlığı ve işeme sonrası mesanede kalan idrar miktarı sonuçları.

	Obez grubu	Kontrol grubu	P
İşeme sonrası mesanede kalan idrar (ml)	23,4±35,4	21±25,1	>0,05
Detrusör kas kalınlığı (mm)	1,6±0,37	1,5±0,4	>0,05

Tablo 4. Grupların üroflow şekilleri.

Üroflow şekil tipi	Obez grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)	P
Çan	1 (2,2)	2 (5)	>0,05
Kesilmiş	21 (46,7)	5 (12,5)	<0,05
Plato	20 (44,5)	16 (40)	>0,05
Kesik kesik	1 (2,2)	17 (42,5)	<0,05
Kule	2 (4,4)	0 (0)	–

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve İBSS sonuçları.

Özellikler	Obez grubu n (%)	Kontrol grubu n (%)	P
Yaş (yıl)	12,2±3,2	11,2±2,7	>0,05
Cinsiyet			
Kız	28 (62,2)	30 (75)	>0,05
Erkek	17 (37,8)	10 (25)	
Aile öyküsü			
Var	28 (62,2)	25 (62,5)	>0,05
Yok	17 (37,8)	15 (37,5)	
İYE			
Var	25 (55,6)	17 (42,5)	<0,05
Yok	20 (44,4)	23 (57,5)	
DİSS	15,9±7,3	10,8±3,9	<0,05

DİSS: Disfonksiyonel İşeme Semptom Skoru, İYE: İdrar yolu enfeksiyonu

TARTIŞMA

Çocukluk çağında obezite gittikçe sıklığı artan, kısa ve uzun vadede önemli komplikasyonları olan bir halk sağlığı sorunudur ⁽¹⁴⁾. Kilo fazlası olan çocuk ve adolesan grubunun metabolik ve psikolojik komorbiditelerin ötesinde, aşırı aktif mesane semptomları ile de ilişkili olabilir ⁽¹⁵⁾. AÜİD ve obezite ile ilgili yapılan çalışmalar daha çok erişkinde yapılmış olup, çocuklarda az sayıdadır ^(3,16). Çalışmamızda, her iki grupta da işeme disfonksiyonu kızlarda erkek hastalarına oranla daha sık görülmüştür. Enürezisin erkek çocuklarda daha sık ^(12,17) veya cinsiyet arasında anlamlı bir fark olmadığını gösteren çalışmalar ^(18,19) mevcuttur. AÜİD’de ise, kızlarda erkeklere göre 5 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir ⁽²⁰⁾. Çalışmamızda da bu çalışmalarla uyumlu olarak, kızlarda obez grupta 2 kat, kontrol grubunda 3 kat sık işeme disfonksiyonu görülmüştür.

Enürezisin etyolojisinde suçlanan faktörlerden biri de pozitif aile öyküsü olmasıdır. Aileden anne-baba ve/veya akrabalarda çocukluk döneminde enürezis öyküsü olması enürezis gelişme riskini arttırmaktadır. Ülkemizden yapılan çalışmalarda, aile öyküsü oranı %40,7 ⁽²¹⁾, %57,1 ⁽²²⁾ ile %64 ⁽²³⁾ olarak bulunmuştur. Çalışmamızda, ailede pozitif işeme disfonksiyonu ve/veya enürezis olma oranı her iki grupta benzer şekilde %62 oranında saptanmıştır.

Anormal işeme şekli, aşırı aktif mesane, eksternal sfinkter direnci ve uygun olmayan pelvik taban kasılmaları, işeme sonrası mesanede idrar kalması gibi faktörlere bağlı olarak intravezikal basınç artmakta ve mesane tam boşalamadığından yineleyen İYE, VUR ve renal skar gelişebilmektedir ⁽²⁴⁾. Bu verilere uyumlu olarak her iki gruptaki hastalarımızda İYE görülme oranı %40’ın üzerinde olup, obez grubunda kontrol grubuna oranla yüksek saptanmıştır. Bunun da obez çocuklarda artmış intraabdominal ile intravezikal basınç ve işeme sonrasında mesanede kalan idrar miktarı fazlalılığı ile açıklanabileceğini düşünüyoruz.

İşeme disfonksiyonu ve inkontinans semptomları ile gelen hastalarda klinik değerlendirme ile fikir birliği sağlanması zordur. Ürodinamik çalışma, pahalı ve invazif, yapılması zor olduğundan ilk değeren-

dirmede yapılmamaktadır ⁽¹³⁾. Bu nedenle AÜİD’nin semptomlarının şiddetinin belirlenmesinde objektif bir teste gereksinim vardır. Çalışmamızda, işeme disfonksiyonunu değerlendirmede Akbal ve ark.’nın ⁽¹³⁾ oluşturduğu DİSS’yi kullandık. Bu çalışmada, semptom skorlama ortanca değeri işeme disfonksiyon semptomları olan grupta 18,56 olarak saptanmış ve semptom skoru için kesim değeri 8,5 olarak belirlenmiş olup, bu skorun fonksiyonel işeme semptomlarını saptamak amacıyla eşik değeri olabileceği bildirilmiştir. Çalışmamızda, diğer çalışmalarla uyumlu olarak ^(25,26) semptom skoru obez grupta 15,9, kontrol grubunda 10,76 olup, obez grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Chang ve ark.’nın ⁽¹⁵⁾ çalışmasında, ani sıkışma hissi ve aşırı aktif mesane oranı obez çocuklarda daha yüksek bulunmuştur. Diğer çalışmalarda da ^(3,26) obezite aşırı aktif mesane açısından anlamlı ve bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. Disfonksiyonel eliminasyon sendromu ve kabızlık arasında ilişki bir çok çalışmada gösterilmiştir ^(3,26,27). Konstipasyonun obez çocuklarda sık görülmesinin nedeni diyet (yüksek kalori, düşük lifli), hareketsizlik ⁽²⁷⁾ ve hormonal nedenler ⁽²⁸⁾ olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hiperaktif mesane semptomları (ani sıkışma, idrarını tam boşaltamama) ile kabızlık görülme oranı obez grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur.

İşeme disfonksiyonu saptanan çocuklarda işeme sonrası mesanede kalan idrar miktarı ile detrusör kas kalınlığının belirlenmesi önemlidir. Özellikle çok idrar tutan, az sıklıkta veya yüksek hacimde idrar yapan hastalarda, detrusör kası kalınlığı ve artık kalan idrar miktarı artabilmektedir. Hoebeke ve ark. ⁽²⁹⁾ işeme sonrası mesanede kalan idrarın önemini vurgulamışlardır. Artık kalan idrar miktarı azalması-
nın İYE riskini azalttığı, iyileşmenin bir göstergesi olduğu kabul edilmiştir. Çalışmamızda obez grubunda artık kalan idrar miktarı ve detrusör kas kalınlığı kontrol grubuna göre yüksek, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Gacci ve ark.’nın ⁽³⁰⁾ çalışmasına göre UF’nin temel amacı, girişimsel testlerin gerekli olup olmadığını belirlemektir. Diğer çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde ^(15,31), UF’nin daha çok tarama ama-

cıyla kullanılması önerilmektedir. “Avrupa Mesane Disfonksiyonu Çalışması”na ⁽³²⁾ göre çocuklarda UF’nin yorumlanmasında en değerli parametre UF işeme şekli olduğu vurgulanmıştır. Normal işeme şekli veya klinik düzelme sağlanan çocukların işeme şekillerinin çan şeklinde olduğu görülmüştür ⁽²⁹⁾. Normal kilolu işeme disfonksiyonu olan çocuklarda en sık kesik kesik işeme eğrisine rastlanılmıştır ⁽³³⁾. Bizim çalışmamızda da obez çocuklarda en sık kesilmiş ve plato, kontrol grubunda ise kesik kesik ve plato işeme şekillerine rastlanılmıştır. Obez çocuklarda kesilmiş ve plato şekillerinin intraabdominal basınç yüksekliği ve mesaneye bası sonucunda idrarı tam boşaltamama ve artık kalan idrarın oluşmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, çalışmamız işeme disfonksiyonlu obez çocuklarla, UF-EMG şekilleri ve disfonksiyonel işeme semptom skorlamasını klinikle birlikte kombine ederek yapan az sayıdaki çalışmadan biridir. Obez çocuklarda işeme disfonksiyonu erken teşhis ile tedavi başarısı yüksek fakat kolay gözden kaçabilen bir sağlık sorunudur.

Çıkar İlişkisi

Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. JAMA. 2014;311:806-14. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.732>
2. Gidding SS, Nehme R, Heise C, Muscar C, Linton A, Hassink S. Severe obesity associated with cardiovascular deconditioning, high prevalence of cardiovascular risk factors, diabetes mellitus/hyperinsulinemia, and respiratory compromise. J Pediatr. 2004;144:766-9. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(04\)00243-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(04)00243-4)
3. Erdem E, Lin A, Kogan BA, Feustel PJ. Association of elimination dysfunction and body mass index. J Pediatr Urol. 2006;2:364-7. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2006.05.002>
4. Wagner C, Equit M, Niemczyk J, von Gontard A. Obesity, overweight, and eating problems in children with incontinence. J Pediatr Urol. 2015;11:202-7. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2015.05.019>
5. Austin PF, Bauer SB, Bower W, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: update report from the standardization committee of the international children’s continence society. J Urol. 2014;191:1863-5. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.01.110>
6. Koff SA, Wagner TT, Jayanthi VR. The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children. J Urol. 1998;1019-22. <https://doi.org/10.1097/00005392-199809020-00014>
7. Von Gontard A, Lettgen B, Olbing H, Heiken-Lowenau E, Gaebel E, Schmitz I. Behavioural problems in children with urge incontinence and voiding postponement: a comparison of a paediatric and child psychiatric sample. BJU. 1998;100:106.
8. Richter H, Kenton K, Huang L, et al. The impact of obesity on incontinence symptoms, severity, urodynamic characteristics and quality of life. The J of Urol. 2010;183:622-8. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.09.083>
9. Subak LL, Richter HE, Hunskaar S. Obesity and urinary incontinence; Epidemiology and Clinical Research Update. The J of Urol. 2009;182:2-7. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.08.071>
10. Subak LL, Whitcomb E, Shen H, Saxton J, Vittinghoff E, Brown JS. Weight loss: A novel and effective treatment for urinary incontinence. The J of Urol. 2005;174:190-5. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000162056.30326.83>
11. Rohrman S, Smit E, Giovannuci E, Platz EA. Associations of Obesity with Lower Urinary Tract Symptoms and Noncancer Prostate Surgery in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. American J of Epidemiol. 2003;159:390-7. <https://doi.org/10.1093/aje/kwh060>
12. Weintraub Y, Singer S, Alexander D, et al. Enuresis-an untended comorbidity of childhood obesity. Int J of Obes. 2013;37:75-8. <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.108>
13. Akbal C, Genc Y, Burgu B, Ozden E, Tekgul S. Dysfunctional voiding and incontinence scoring system: quantitative evaluation of incontinence symptoms in pediatric population. J Urol. 2005;173:969-73. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000152183.91888.f6>
14. Thompson DR, Obarzanek E, Franko DL, et al. Childhood overweight and cardiovascular disease risk factors: The National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study. J Pediatr. 2007;150:18-25. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.09.039>
15. Chang SJ, Chiang IN, Lin CD, Hsieh CH, Yang SS. Obese children at higher risk for having overactive bladder symptoms: a community-based study. Neurourol Urodyn. 2015;34:123-7. <https://doi.org/10.1002/nau.22532>
16. Tikkinen KA, Auvinen A, Huhtala H, Tammela TL. Nocturia and obesity: A population based study in Finland. Am J Epidemiol. 2006;163:1003-11. <https://doi.org/10.1093/aje/kwj139>
17. Gümtüş B, Vurgun N, Lekili M, İşcan A, Muezzinoglu T, Buyuksu C. Prevalence of nocturnal enuresis and accompanying factors in children aged 7-11 years in Turkey. Acta Paediatr. 1999;88:1369-72. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1999.tb01053.x>
18. Gunes A, Gunes G, Acik Y, Akilli A. The epidemiology and factors associated with nocturnal enuresis among boarding and daytime school children in southeast of Turkey: a cross sectional study. BMC Public Health. 2009;9:357-8. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-357>
19. Inan M, Tokuc B, Aydinler CY, Aksu B, Oner N, Basaran UN. Personal characteristics of enuretic children: an epidemiological study from South-East Europe. Urol Int. 2008;81:47-53.

- <https://doi.org/10.1159/000137640>
20. Bartkowski DP, Doubrava RG. Ability of a normal dysfunctional voiding symptom score to predict uroflowmetry and external urinary sphincter electromyography patterns in children. *J Urol.* 2004;172:1980-5.
<https://doi.org/10.1097/01.ju.0000140849.49348.62>
 21. Oge O, Koçak I, Gemalmaz H. Enuresis: point prevalence and associated factors among Turkish children. *Turk J Pediatr.* 2001;43:38-43.
 22. Uzan GS, Aksu YB, Uzan MM, Elevli M. Evaluation of the Frequency of Obesity and Demographic Characteristics of Children with Primary Monosymptomatic Nocturnal Enuresis. *Med Bull Haseki.* 2017;55:306-10.
<https://doi.org/10.4274/haseki.36035>
 23. Aksoy EE, Budak S, Yıldız Y, Yücel M, Düz F, Sopalı B. The role of obesity in the etiology of monosymptomatic nocturnal enuresis. *Behcet Uz Çocuk Hast Derg.* 2014;4:97-102.
<https://doi.org/10.5222/buchd.2014.097>
 24. American Academy of Pediatrics (AAP), Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Urinary Tract Infection. The diagnosis, treatment and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics.* 1999;103:843-52.
<https://doi.org/10.1542/peds.103.4.843>
 25. Oliver JL, Campigotto MJ, Coplen DE, Traxel EJ, Austin PF. Psychosocial comorbidities and obesity are associated with lower urinary tract symptoms in children with voiding dysfunction. *J Urol.* 2013;190:1511-5.
<https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.02.025>
 26. Fraga LGA, Sampaio A, Boa-Sorte N, Veiga ML, Nascimento Martinelli Braga AA, Barroso U. Obesity and lower urinary tract dysfunction in children and adolescents: Further research into new relationships. *J Pediatr Urol.* 2017;13:387.e1-387.e6.
<https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2017.03.014>
 27. Fishman L, Lenders C, Fortunato C, Loonan C, Nurko S. Increased prevalence of constipation and fecal soiling in a population of obese children. *J Pediatr.* 2004;145:253-4.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.04.022>
 28. Van Der Sijp JRM, Kamm MA, Nightingale JMD, et al. Circulating gastrointestinal hormone abnormalities in patients with severe idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:1351-6.
[https://doi.org/10.1016/S0002-9270\(98\)00226-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9270(98)00226-3)
 29. Hoebeke P, Van Laecke AR, Van Camp C, Raes A, Vande Walle J. One thousand video-urodynamic studies in children with non-neurogenic bladder sphincter dysfunction. *BJU Int.* 2001;87:575-80.
<https://doi.org/10.1046/j.1464-410X.2001.00083.x>
 30. Gacci M, Del PG, Artibani W, et al. Visual assessment of uroflowmetry curves: description and interpretation by urodynamicists. *World J Urol.* 2007;25:333-7.
<https://doi.org/10.1007/s00345-007-0165-8>
 31. Venhola M, Reunanen M, Taskinen S, Lahdes-Vasama T, Uhari M. Interobserver and intra-observer agreement in interpreting urodynamic measurements in children. *J Urol.* 2003;169:2344-6.
<https://doi.org/10.1097/01.ju.0000059703.28407.a1>
 32. Bael A, Hildegard L, de Jong T, et al. The relevance of urodynamic studies in urge syndrome and dysfunctional voiding: a multi-center controlled trial in children. *J Urol.* 2008;180:1486-96.
<https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.06.054>
 33. Herndon A, Decambre M, McKenna P. Interactive computer games for treatment of pelvic floor dysfunction. *J Urol.* 2001;166:1893-8.
[https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)65714-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)65714-X)

Tekrarlayan ketoasidoz atakları: Keton metabolizma bozuklukluğu olabilir mi?

Recurrent ketoacidosis: Is it a ketone metabolism disorder?

Ebru CANDA¹, Havva YAZICI¹, Esra ER¹, Sema KALKAN UÇAR¹, Corinne GEMPERLE-BRITSCHGI², Sara HABİF³, Hüseyin ONAY⁴, Jörn Oliver SASS⁵, Mahmut ÇOKER¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

²University Children's Hospital and Children's Research Center, Clinical Chemistry & Biochemistry, Zürich, Switzerland

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁵Bonn-Rhein-Sieg University of Applied Sciences, IFGA & Dept. of Applied Sciences, Inborn Error of Metabolism, Rheinbach, Germany

ÖZ

Amaç: Keton cisim oluşumu (ketogenez) bozuklukları; mitokondriyel 3-hidroksi-3-metil glutaril CoA sentaz (Mhs) ve 3-hidroksi-3-metil glutaril CoA liyaz (HL) enzim eksiklikleri sonucu oluşur. Keton cisim yıkımı (ketoliz) bozuklukları ise suksinil CoA: 3 oksoasit CoA transferaz (SCOT) ve asetoasetil CoA tiolaz-beta ketotiolaz (MAT) enzim eksiklikleri sonucu oluşmaktadır. Keton metabolizma bozukluğu tanısıyla izlenen hastaların klinik ve laboratuvar bulguları ile değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Keton metabolizması bozukluğu tanısıyla izlenen hasta verileri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Dört hastada HL eksikliği, 3 hastada MAT eksikliği ve 2 hastada SCOT eksikliği tanısı mevcuttu. Hastaların ortanca yaşı 5 yıl (6 ay-15,5 yıl), ilk metabolik dekompanzasyon atak yaşı ortalama 7,7 ay (22 gün-19 ay) idi. MAT eksikliği olan bir hasta, kardeş taraması ile asemptomatik dönemde tanı aldı. İki hastada spastik tetraparezi gibi ağır nörolojik defisit gelişti. Dekompanzasyon ataklarının beslenememe, kusma ve gastroenterit gibi enfeksiyon sonrası geliştiği görüldü.

Sonuç: Açıklanamayan metabolik asidoz atakları durumunda keton metabolizma bozuklukları akılda tutulmalıdır. Akut dekompanzasyon değişik yaşlarda ortaya çıkabilir, klinik şiddeti değişken olabilir. Erken tanı ve uygun tedavi mortalite ve morbidite açısından çok önemlidir.

Anahtar kelimeler: Ketoasidoz, ketogenez defektleri, ketoliz defektleri

ABSTRACT

Objective: Two defects of ketogenesis have been reported in the human so far; mitochondrial 3-hydroxy-3-methyl glutaryl CoA synthase (Mhs) and 3-hydroxymethyl-3-glutaryl CoA lyase (HL) deficiencies. Defects of ketone degradation (ketolysis) can be the result of enzyme deficiency of succinyl CoA: 3 oxoacid CoA transferase (SCOT) or methylacetoacetyl CoA thiolase-beta ketothiolase (MAT). Our aim was to evaluate the clinical and laboratory findings of patients who were followed up with the diagnosis of ketone metabolism disorders.

Methods: Patients who were diagnosed with ketone metabolism disorders were examined retrospectively.

Results: The patients had HL deficiency (n=4), MAT deficiency (n=3) and SCOT deficiency (n=2). The median age of the patients was 5 years (6 months-15.5 years) and the mean age of the first metabolic decompensation episode was 7.7 months (22 days-19 months). A patient with MAT deficiency was asymptomatic and diagnosed by family screening. Two patients developed severe neurological deficit like spastic tetraparesis. It was seen that decompensation attacks developed after poor feeding, vomiting and infections such as gastroenteritis.

Conclusion: In case of unexplained metabolic acidosis attacks, ketone metabolism disorders should be kept in mind. Acute decompensation may occur at different ages, and its clinical severity may be variable. Early diagnosis and appropriate treatment are very important in terms of mortality and morbidity.

Keywords: Ketoacidosis, ketogenesis defects, ketolysis defects

Alındığı tarih: 21.06.2018

Kabul tarihi: 05.07.2018

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Ebru Canda, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, 35100 - İzmir - Türkiye

e-mail: ebru.canda@gmail.com

GİRİŞ

Asetoasetat (AcAc) ve 3-hidroksi-n-butirat (3OHB) iki temel keton cismidir. Fizyolojik koşullarda keton cisimleri glukozun yanı sıra karaciğer ve beyin için enerji kaynağıdır ^(1,2). Serbest yağ asitleri yağ dokusundan salınır. Hepatositlerde yağ asitlerinin beta oksidasyonu sonucu asetil CoA ve asetoasetil-CoA oluşur, daha sonra sırasıyla mitokondriyel hidroksimetil glutaril CoA sentaz (mHS) enzimi ile 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA), hidroksimetil-glutaril CoA liyaz (HL) enzimi ile asetoasetat (AcAc), ve 3-hidroksi-n-butirat (3OHB) oluşur. Ekstrahepatik dokuda ise 3HB tekrar AcAc'a dönüşmektedir. Daha sonra sırasıyla suksinil CoA:3 oksoasit CoA transferaz (SCOT) enzimi ile asetoasetil CoA'ya (AcAc CoA), asetoasetil CoA thiolaz-beta ketotiolaz (MAT) enzimi ile asetil grubunu başka serbest CoA'ya transfer ederek Asetil CoA (Ac CoA)'ya dönüşmektedir ⁽¹⁾.

Keton cisim oluşumu; ketogenez defektleri mHS ve HL enzim eksiklikleri sonucu oluşur. Ketogenez defektlerinden mHS eksikliği ilk kez 1997'de tanımlanmıştır ⁽³⁾. Hipoglisemik krizler ile karakterizedir. Birçok hastada genel olarak gastroenterit sırasında semptomatik hipoglisemi atakları gözlenir. Ataklar arası hastalar asemptomatiktir. Hepatomegali, ağır metabolik asidoz görülebilir. Non(hipo)ketotik hipoglisemi ve artmış serbest yağ asitleri saptanır ⁽⁴⁾. Hidroksimetil-glutaril CoA liyaz ilk kez 1976 yılında Faull ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Ketogenez ve lösin katabolizması etkilenmektedir. Non(hipo) ketotik hipoglisemi, ağır metabolik asidoz, karaciğer fonksiyon bozukluğu, hiperamonyemi akut atak sırasında görülebilmektedir. İdrar organik asit analizinde 3-hidroksi-3-metil glutarat, 3-metil-glutakonat, 3-metil-glutarat, 3-hidroksi-izovalerat ve 3-metil-krotonilglisin saptanır ⁽⁴⁾.

Keton cisim yıkımı, ketoliz defektleri SCOT ve MAT eksikliği sonucu oluşmaktadır. Ketoliz defektlerinden SCOT ilk kez 1972 yılında Tildon ve Cornblath tarafından tanımlanmıştır. Klinik yineleyen ketoasidoz atakları ile karakterizedir. Ataklar arasında semptom görülmez ⁽⁵⁾. Ketoliz defektlerinde MAT eksikliğinde ketoliz ve izolösin metabolizması etkilenmektedir. Ketoasidoz atakları ile karakterizedir. İdrar organik asit analizinde 2-metil-3 hidroksi butirat, 2 metil ase-

toasetat ve tigilglisin atılımı mevcuttur ⁽⁶⁾. Akut atak sonrası nörolojik sekel riski yüksektir ⁽⁷⁾.

Bu çalışmada, metabolik asidoz ayırıcı tanısında keton metabolizma bozukluklarının önemini vurgulamak amaçlandı. Buna yönelik olarak ketogenez ve ketoliz metabolizma bozukluğu tanısı alarak kliniğimizde izlenen hastalar, klinik ve laboratuvar bulguları ile birlikte değerlendirildi.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalında keton metabolizması bozukluğu tanısıyla takip edilen hastalar çalışmaya alındı. Çalışmaya katılan tüm hastalardan onam formu alındı. Yaş, tanı yaşları, başvuru yakınmaları ve biyokimyasal incelemeleri retrospektif olarak dosya kayıtlarından incelendi. Atak tetikleyen faktörler ve atak anı bulguları kaydedildi. Uzun dönem izlemlerinde nörolojik durumları; fizik bakı, kranial görüntüleme yöntemleri ve yaşa uygun gelişim testleri (rutin inceleme dâhilinde yapıldı ise) ile birlikte değerlendirildi.

BULGULAR

Keton metabolizması bozukluğu tanısıyla izlenen 6 erkek, 3 kız toplam 9 hasta çalışmaya alındı. Dört hastada HL eksikliği, 3 hastada MAT eksikliği ve 2 hastada SCOT eksikliği tanısı mevcuttu. Median yaş 5 yaş idi (6 ay-15,5 yıl). Bir hasta dışında tüm hastalarda akut dekompanzasyon atağı metabolik asidoz ve/veya hipoglisemi (ketotik veya non(hipo)ketotik) atağı mevcuttu. İlk metabolik dekompanzasyon atak yaşı ortalama 7.7 ay (22 gün-19 ay) idi. Hastaların genel özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Dokuz no.lu hastanın 22 günlük iken beslenme yetersizliği sonrası metabolik asidoz, laktik asidoz atağı ile yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış öyküsü vardı. Asemptomatik olan 4 no.lu hasta kardeş öyküsü nedeniyle yapılan incelemeler sonucu tanı aldı (3 ve 4 no.lu hastalar kardeş). Altı hastanın ailesinde akrabalık öyküsü vardı.

Başvuru anında büyüme geriliği hiçbir hastada saptanmadı. Hastaların izlem süreleri median 3,5 yıl (2-13 yıl) idi. Hepatomegali HL eksikliği tanısıyla izlenen 3 hastanın birinde mevcuttu. Organomegali SCOT ve MAT eksikliği tanısıyla izlenen hastalarda saptanmadı.

Tablo 1. Keton metabolizma bozukluğu hastaların tanısı ve genel özellikleri.

Hasta No	Tanı	Yaş (yıl)	Cinsiyet	Tanı yaşı	İlk atak yaşı	Akrabalık	Ailede benzer öykü
1	HL eksikliği	15,5 yıl	E	10 ay	6 ay	yok	yok
2	HL eksikliği	5,5 yıl	E	10 ay	10 ay	2 derece kuzen	yok
3*	HL eksikliği	4,5 yıl	E	4 ay	3 ay	1 derece kuzen	yok
4*	HL eksikliği	6 ay	E	2 ay	Atak yok	1 derece kuzen	Kardeş HL tanılı
5**	MAT eksikliği	8 yıl	K	3,5 yıl	Atak yok	1 derece kuzen	Kardeşi MAT tanılı
6**	MAT eksikliği	5 yıl	E	10 ay	8 ay	1 derece kuzen	Kardeşi MAT tanılı
7	MAT eksikliği	5 yıl	K	4,5 yıl	19 ay	yok	yok
8	SCOT eksikliği	3 yıl	E	7 ay	7 ay	1 derece kuzen	yok
9	SCOT eksikliği	2 yıl	K	6 ay	22 günlük	1 derece kuzen	yok

HL: 3 hidroksi 3metilglutaril CoA liyaz MAT; Beta ketotiolaz SCOT: suksinil CoA :3 oxoacid CoA transferaz, **kardeş

Tablo 2. HL eksikliği tanısıyla izlenen hastaların atak anı laboratuvar özellikleri ve tanısal testler.

Hasta No	PH / HCO ₃	Laktik asit (mg/dl)	Amonyak (umol/L) (N:21-50)	C5OH karnitin	İdrar 3 metil glutarik asit (mmol/mol kreat)	İdrar 3 metil glutakonik asit (mmol/mol kreat)	İdrar 3OH-3 metil glutarik asit (mmol/mol kreat)	İdrar 3 metil krotonil glisin (mmol/mol kreat)	HL enzim aktivitesi *fibroblast **EBV-transforme Lenfosit hücresi	HMGCL gen analiz
1	7,0/7	14	98	Yüksek	1292	6551	411	23	Düşük *	p.Val125Aspfs*26 (c.374-375delTC) homozigot
2	7,23/9	13	88	Yüksek	90	988	73	10	Düşük**	p.V91D(c.2727T>A) homozigot
3	7,1/10,4	71	780	Yüksek	76	905	119	8	Düşük **	p.Val125Dfs*26 (c.374-375delTC) homozigot
4***	7,32/21	23,6	63	Yüksek	138	926	296	12	-	p.Val125Dfs*26 (c.374-375delTC) homozigot

***atak yok, başvuru anı bulgular

Tablo 3. MAT eksikliği tanısıyla izlenen hastaların laboratuvar özellikleri ve tanısal testler.

Hasta No	PH / HCO ₃	Laktik asit (mg/dl)	Amonyak	Karnitin C5OH karnitin	C5:1	İdrar tiğlilglisin mmol/mol kreat (normalde bulunmaz)	İdrar 2 metil 3 OH butirat mmol/mol kreat (normalde bulunmaz)	Fibroblast MAT enzim aktivitesi	ACAT 1 gen analiz
5	6,9/4,9	21	207	Yüksek	-	81	157	Düşük	p.Asp317Asn (c.949G>A) homozigot
6	7,23/9	13	30	Yüksek	-	91	90	-	p.Asp317Asn (c.949G>A) homozigot
7	6,9/5,6	20	44	Yüksek	-	5	67	-	p.I323T (c.968T>C) homozigot

Tablo 4. SCOT eksikliği tanısıyla izlenen hastaların laboratuvar özellikleri ve tanısal testler.

Hasta No	Kan glukoz mg/dl	pH / HCO ₃	Laktik asit mg/dL	Kan keton mg/dl	Spot kan karnitin profil	İdrar 3OH butirat mmol/mol kreat	Fibroblast SCOT enzim aktivitesi	OXCT1 gen analiz
8	N	6,9/4,9	16	7,8	Normal	336000	Düşük	-
9	39	7,19/10	13	4	Normal	28888	-	g.240_245delGTAAAG (c.78+1_78+6del) homozigot

Tablo 5. Keton metabolizması bozukluğu tanımlı hastaların izlem bulguları ve tedavileri .

Hasta No	Tam eksikliği	Takip süresi	Toplam atak sayısı	Atak nedeni	Nörolojik defisit	Gelişim testi	Kranial MRI	Beslenme
1	HL eksikliği	13 yıl	4	Kusma beslenememe enfeksiyon	yok	Normal	Bilateral beyaz cevherde T2-Flair sekansta hiperintensite	Lösin kısıtlı diyet
2	HL eksikliği	3 yıl	6	Kusma beslenememe enfeksiyon	Epilepsi	Normal	Bilateral globus pallidusta T2-flair sekansta hiperintensite. Bilateral periventriküler beyaz cevherde hipomyelinizasyon	Lösin kısıtlı diyet
3	HL eksikliği	3,5 yıl	8	Kusma beslenememe enfeksiyon	Spastik tetraparezi Epilepsi	Tüm basamaklarda yaygın gelişimsel gerilik	Bilateral globus pallidus ve derin periventriküler beyaz cevherde T2-Flair sekansta hiperintensite	Lösin kısıtlı diyet
4	HL eksikliği	6 ay	-	-	Yok	Normal	-	Lösin kısıtlı diyet
5	MAT eksikliği	4 yıl	0	-	Yok	Normal	-	Protein kısıtlı diyet, düşük yağ içerikli (%20-30) sık aralıklı beslenme
6	MAT eksikliği	4 yıl	2	Akut gastroenterit	Spastik tetraparezi	Tüm basamaklarda yaygın gelişimsel gerilik	Her iki bazal ganglionlarda, nukleus caudatus ve beyin sapında T2-Flair sekansta hiperintensite	Protein kısıtlı diyet, düşük yağ içerikli (%20-30) sık aralıklı beslenme
7	MAT eksikliği	1 yıl	2	Akut gastroenterit		Tüm alanlarda gelişimsel gerilik	Bilateral globus pallidus düzeyinde T2-Flair sekansta hiperintensite	Protein kısıtlı diyet, düşük yağ içerikli (%20-30) sık aralıklı beslenme
8	SCOT eksikliği	3 yıl	3	Akut gastroenterit Kusma beslenememe	Yok	-	-	Protein kısıtlı diyet, düşük yağ içerikli (%20-30) sık aralıklı beslenme
9	SCOT eksikliği	2 yıl	5	Kusma, beslenememe Akut gastroenterit Üst solunum yolu enfeksiyon	Yürüme yok Desteksiz oturma var	Kaba motor normal diğer genel gelişim, ince motor ve dil gelişim gecikme	Bilateral cerebral hemisferde yaş ile uyumlu hipomyelinize alanlar	Protein kısıtlı diyet, düşük yağ içerikli (%20-30) sık aralıklı beslenme

Üç no.lu hastada situs inversus totalis mevcut idi. Hidroksimetil glutaril CoA eksikliği tanısıyla izlenen 4 hastada başvuru anında gelişme geriliği yoktu. Üç no.lu HL tanısı ile izlenen hasta; 2 yaşında hipoglisemi ve dirençli metabolik asidoz atağı sonrası yeti kaybı saptandı. Spastik tetraparezi, epilepsi gelişti.

HL eksikliği tanısıyla başvuran hastaların laboratuvar bulguları Tablo 2’de özetlenmiştir. Üç hastada da deri biyopsi fibroblast örneklemesinde enzim aktivitesi düşük saptandı. Üç no.lu hastada atak anı hiperamonyemi görüldü ancak izlemde yineleyen ataklarda hiperamonyemi saptanmadı. Karaciğer fonksiyon testleri incelendiğinde, ilk hastada atak anı yaklaşık 4 kat artış görüldü. İzlemde atak sonrası normale döndü. Dört no.lu hasta kardeşinde HL tanısı nedeniyle erken dönem, metabolik dekompanzasyon atağı olmadan tanı aldı.

Tablo 3’te MAT eksikliği tanısı ile izlenen hastaların laboratuvar bulguları özetlenmiştir. Altı no.lu erkek hasta, 10 aylık iken ağır metabolik asidoz atağı sonrası tanı aldı. Dirençli asidoz atağı nedeniyle periton diyaliz tedavisi uygulandı. Bu hastada ilk atak sonrası yaygın gelişimsel gerilik, spastik tetraparezi gelişti. Kardeşi ise asemptomatik idi ve izlemde de dekompanzasyon atağı görülmedi. Diğer MAT eksikliği hastalarında başvuru sırasında gelişim geriliği saptanmadı. Laboratuvar incelemelerinde spot kan karnitin profil ve idrar organik asit analizi MAT eksikliği ile uyumlu saptandı ve genetik analiz ile tanı doğrulandı.

SCOT eksikliği tanısı ile izlenen 2 hastanın bulguları Tablo 4’te özetlenmiştir. Üç yaşında erkek hasta ilk atağı kusma beslenememe sonrası 7 aylık iken saptandı. Dirençli ketoasidoz tablosu nedeniyle periton diyaliz tedavisi uygulandı, atak sırasında hipoglisemi saptanmadı. Yenidoğan döneminde klinik bulgular yalnızca 9 no.lu hastada gözlemlendi.

Hastaların izlemi, atak sayı ve atağı tetikleyen faktörler ve izlem süreçlerinde son durumlarına ait bulgular Tablo 5’te özetlendi. Hastaların izleminde büyüme geriliği saptanan hasta yoktu. Ataklara neden olan faktörler en sık beslenme azlığı, kusma ve gastroenterit gibi infeksiyonlar idi. Bu çalışmada HL eksikliği olan 3 no.lu hasta, MAT eksikliği olan 6 no.lu hasta ve SCOT eksikliği olan iki hastada atak anı uygun sıvı resusitasyon tedavisi ve asidoza yönelik bikarbonat tedavisine yanıt alınamaması nedeniyle periton diyaliz veya hemodiyafiltrasyon uygulandı.

HL eksikliği olan 3 no.lu hasta ve MAT eksikliği olan 6 no.lu hasta nörolojik defisit; spastik tetraparezi gelişti. İki hastanın gelişim testi normal olmasına karşın kranial MRI incelemesinde patoloji saptandı (1 ve 2 no.lu hasta).

HL eksikliği olan hastalara lösün kısıtlı diyet verildi. SCOT ve MAT eksikliği olan hastalar yağdan fakir (%20-30), protein kısıtlı beslenme düzenlendi ve katabolik süreci önlemek amacıyla sık aralıklı beslenme planlandı.

TARTIŞMA

HL eksikliğinde ketogenezis ve lösün katabolizması etkilenmektedir. Non(hipo)ketotik hipoglisemi, ciddi metabolik asidoz, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik ve hiperamonyemi gözlemlenebilir. İdrar organik asit spesifik metabolitlerin saptanması tanı için önemlidir ⁽⁴⁾. Çalışmada yer alan HL eksikliği hastalarında bir hastada hiperamonyemi gözlenmiştir. İki yaşına kadar nöromotor gelişimi normal olan bir hastada dirençli metabolik asidoz, hipoglisemi ve hiperamonyemi atağı sonrası spastik tetraparezi gelişti. Yineleyen nöbetler nedeniyle antiepileptik tedavi kullanılmaktadır. Hastaların erken tanı alması ve akut atak sırasında uygun tedavi yaklaşımı morbidite ve mortalite açısından önemlidir. Bu çalışmada, HL eksikliği ile izlenen 3 hastada spesifik metabolitler atak döneminden daha az yüksek oranda asemptomatik dönemde de saptandı. Öyküsünde açıklanamayan ketoasidoz, hepatomegali, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik ve hiperamonyemi saptanan keton metabolizma bozukluklarını değerlendirmek açısından hastalarda idrar organik asit ve spot kan karnitin profil incelemesi yapılması önem taşımaktadır.

Literatürde HL eksikliği ile situs inversus totalis birlikteliği bildirilmemektedir. Bir hastada saptanan bu durum koincidental olabilir. Muroi ve ark.’nın ⁽⁸⁾ HL eksikliği serisinde 9 hastanın 5’inin yenidoğan döneminde bulgu verdiği, ayrıca iki hastada 10 yaşından sonra hipoglisemi saptandığı bildirilmektedir. Bu çalışmada, HL eksikliği olan hastalarda ilk semptomun, hastalar 4 ve 10 aylık iken olduğu gözlemlendi. Sass ve ark. ile ortak yapılan 37 HLtanılı hastanın yer aldığı çalışmada, 1,3 ve 4 no.lu hastalarda saptanan mutasyon daha önce tanımlanmadığı ancak modelleme programları ile yapılan analizler ile bu mutasyo-

nun protein fonksiyonunu bozabileceği bildirildi ⁽⁹⁾.

Ketoliz defektleri olarak bilinen; SCOT ve MAT eksikliği nadir görülen hastalıklardır. Genel olarak bu iki enzimin eksikliği ile tanımlanmış toplam olgu sayısı literatürde 130 civarı olarak verilmektedir ⁽¹⁰⁾. MAT eksikliği ketoliz ve izolösün metabolizması etkilenmektedir. İlk kez 1971’de tanımlanmıştır ⁽¹¹⁾. MAT eksikliği ACAT1 genindeki mutasyon sonucu oluşur ve en az 70 farklı mutasyon tanımlanmıştır ⁽¹²⁾. Klinik olarak uzamış açlık, infeksiyon ve yüksek protein alımı durumunda kusma ve ensefalopati tablosu gelişir. Diyabetik ketoasidoz veya salisilat intoksikasyonu benzeri klinik nedeniyle tanı atlanabilmektedir ^(13,14). MAT eksikliğinde idrar organik asit incelemesinde 2-metil-3-hidroksibutirat, 2 metilasetoasetat ve tig-lilglisin atılımı artar. Spot kan karnitin analizinde C5:1 ve C5OH açıl karnitin düzeyleri yükselir ⁽⁶⁾. Tanı alan iki hastada da 2-metil-3-hidroksibutirat ve tig-lilglisin atılımı saptandı. Literatürde hafif form MAT eksikliğinde atak anı dahi spot kan karnitin profil ve idrar organik asit analizinin normal saptanabileceği bildirilmektedir ⁽²⁾. Bu çalışmada yer alan aynı mutasyona sahip iki kardeş (5 ve 6 no.lu hastalar) farklı klinik bulgulara sahipti. Erkek hasta spastik tetraparezik, kız kardeşi ise asemptomatikti ⁽¹⁵⁾. Olgularımızda olduğu gibi kardeşler için de farklı klinik söz konusudur. MAT eksikliğinde genotip fenotip korelasyon bilinmemektedir ⁽⁷⁾. Yedi no.lu ACAT1 geninde saptanan p.I1323T (c.968T>C) değişimi veri tabanlarında rs755806238 numarası ile kayıtlı olup, “mutasyon tester”, PolyPhen ve SIFT modelleme programları ile yapılan analizler, bu mutasyonun protein fonksiyonunu bozabileceğini öngörmektedir. ExAC veritabanındaki sıklığı %0.000024 olarak saptanmıştır. Bu nedenlerden dolayı saptanan değişikliğin hastalıkla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Diğer iki hasta verileri ve mutasyon analiz sonuçları daha önceki yıllarda Sass ve ark. ⁽¹⁶⁾ tarafından da literatürde paylaşılmıştır. Ayrıca hastalarda saptanan p.Asp317Asn (c.949G>A) mutasyonu Otsuka H ve ark. ⁽¹⁷⁾ tarafından 2016 yılında novel mutasyon olarak tanımlanmıştır.

SCOT için literatürde yaklaşık 30 olgu bildirilmektedir ⁽¹⁰⁾. SCOT enzimini kodlayan geni OXCT1, 17 exondan oluşur ⁽¹⁸⁾. Klinik yineleyen ketoasidoz atakları ile karakterizedir, ataklar arasında semptom olmaz ⁽⁵⁾. Tanısında idrar organik asit analizinde 3-OH butirat ve asetoasetat artışı dışında spesifik bulgu yoktur.

Asemptomatik dönemde de ketozisin varlığı SCOT için patognomoniktir, ancak tüm vakalarda görülmez ⁽⁴⁾. Olguların yarısı ilk ketoasidoz ataklarını yenidoğan dönemde diğer yarısı 5 ay-2 yaş arası yaşamaktadır ⁽¹⁰⁾. SCOT tanısı ile izlenen iki hastamızdan biri yenidoğan döneminde ilk atağını yaşamıştır. Ketoliz bozukluklarının düşünülmesi gereken klinik tablolar; beslenme yetersizliği, kusma, hipotoni, ağır metabolik asidoz saptanan yenidoğanlar, sütçocuğunda infeksiyon (akut solunum yolu infeksiyonu, gastroenterit vb.) seyrinde gözlenen ciddi metabolik asidoz, kısa süreli açlıkta açıklanamayan ağır ketozis, asemptomatik hastalarda idrar keton pozitifliği olarak özetlenebilir ⁽¹⁰⁾. Bu çalışmada, iki olgunun izleminde asemptomatik dönemde de idrar organik asit analizinde 3OH butirat atılımı belirlendi. Tanısal açıdan serbest yağ asitlerinin (FFA) total keton cismi (TKB; 3 OH butirat ve asetoasetat) oranı yağ asit oksidasyon defektlerinde ve ketogenez defektlerinde >2,5’tir. FFA/TKB oranı ketoliz defektlerinde <0.3’tür ⁽¹⁹⁾. Hastalarımızda FFA ölçümü yapılamadı. Klinik ve laboratuvar bulguları ketoliz defekti ile uyumlu saptanan bir hastada tanı enzim aktivitesi ölçümü ile doğrulandı. Diğer hastada tanı SCOT gen analizi ile konuldu. SCOT eksikliği olgularında atakların önlenmesinde uzun süreli açlığın engellenmesi, özellikle infeksiyon durumunda yüksek karbondhidratlı beslenme, oral alım yetersizliğinde parenteral %10 glukoz desteği verilmesi, yaşına uygun protein desteği önerilmektedir (Sınır düzeyde kısıtlama ketojenik aminoasitlerden dolayı önerilmektedir). Ketoliz defekti tanısı alan hastalar yağdan kısıtlı beslenmelidir ⁽¹⁰⁾. Karnitin desteği, düşük kan karnitin düzeyi olanlarda önerilmektedir ⁽¹⁰⁾. Akut ketoasidoz atakları sırasında hastalarımızda yüksek karbondhidrat içerikli sıvı desteği uygulandı. Bir SCOT hastasında düzeltilemeyen ketoasidoz varlığında periton diyaliz tedavisine iyi yanıt alındı. Bu çalışmada, hiçbir hastada karnitin düşüklüğü saptanmadı.

Literatürde keton metabolizma bozukluklarında akut asidoz atağı sırasında periton diyaliz uygulamasına ait bilgi bulunamamaktadır. Literatürde yer alan tedavi kılavuzunda dirençli metabolik asidoz hemodiyaliz uygulanabileceği ancak çoğunlukla gereksinim olmadığı bildirilmektedir ⁽¹⁰⁾. Çalışmamızda yer alan hastalardan HL eksikliği tanılı iki hastaya, MAT eksikliği tanılı 1 hastaya ve SCOT tanılı iki hastaya dirençli metabolik asidoz varlığında periton diyalizi

veya hemodiyafiltrasyon uygulandı. Metabolik asidoz kontrol altına alınamadığı durumlarda seçilmiş olgularda periton diyalizi, hemodiyaliz/hemodiyafiltrasyon tedavide etkin olabilmektedir.

Son yıllarda yayınlanan literatürde keton metabolizma bozukluklarında tedavide yağ kısıtlaması gerekli olmadığı da bildirilmektedir, ancak yüksek yağ (ketojenik) diyet kaçınılmalıdır⁽²⁰⁾.

Bu çalışmada, hastaların metabolik asidoz ataklarının kusma, beslenememe ve gastroenterit gibi enfeksiyon durumlarında olduğu görüldü. Dekompanzasyon atak sıklığı ve süresi morbidite üzerine etkilidir. Hastaların tanı alması sonucu etkin tedavi ve katabolik süreç varlığında alınacak önlemler sonucu morbidite ve mortalite önlenebilir.

SONUÇ

Açıklanamayan metabolik asidoz atakları durumunda keton metabolizma bozuklukları akılda tutulmalıdır. Akut dekompanzasyon kliniği farklı yaş ve şiddette olabilmektedir. Erken tanı ve uygun tedavi mortalite ve morbidite açısından çok önemlidir. Aile taraması ile asemptomatik olguların belirlenmesi ve gerekli tedavinin başlanması ile nörolojik sekel riski yüksek, şiddetli atağın önlenmesi mümkün olabilir.

KAYNAKLAR

1. Sass JO. Inborn errors of ketogenesis and ketone body utilization. *J Inher Metab Dis*. 2012;35:23-8. <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9324-6>
2. Mitchell GA, Fukao T. Inborn errors of ketone body metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) *The metabolic & molecular basis of inherited disease*. McGraw-Hill, New York, 2001; 2327-56.
3. Thompson GN, Hsu BY, Pitt JJ, Treacy E, Stanley CA. Fasting hypoketotic coma in a child with deficiency of mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase. *N Engl J Med*. 1997;337:1203-07. <https://doi.org/10.1056/NEJM199710233371704>
4. Fukao T, Mitchell G, Sass JO, Hori T, Orii K, et al. Ketone body metabolism and its defects. *Inher Metab Dis*. 2014;37:541-51. <https://doi.org/10.1007/s10545-014-9704-9>
5. Tildon JT, Cornblath M. Succinyl-CoA: 3-ketoacid CoA-transferase deficiency. A cause for ketoacidosis in infancy. *J Clin Invest*. 1972;51:493-8. <https://doi.org/10.1172/JCI106837>
6. Sarafoglou K, Matern D, Redlinger-Grosse K, Bentler K, Gaviglio A, et al. Siblings with mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency not identified by newborn screening. *Pediatrics*. 2011;128:246-50. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3918>
7. Fukao T, Scriver CR, Kondo N. T2 Collaborative Working Group. The clinical phenotype and outcome of mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency (β -ketothiolase or T2 deficiency) in 26 enzymatically proved and mutation-defined patients. *Mol Genet Metab*. 2001;72:109-14. <https://doi.org/10.1006/mgme.2000.3113>
8. Muroi J, Yorifuji T, Uematsu A, Shigematsu Y, Onigata K et al. Molecular and clinical analysis of Japanese patients with 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA lyase (HL) deficiency. *J Hum Genet*. 2000;107:320-6. <https://doi.org/10.1007/s004390000363>
9. Grünert SC, Schlatter SM, Schmitt RN, Gemperle-Britschgi C, Mrázová L et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A lyase deficiency: Clinical presentation and outcome in a series of 37 patients. *Mol Genet Metab*. 2017;121:206-15. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.05.014>
10. Hori T, Yamaguchi S, Shinkaku H, Horikawa R, Shigematsu Y et al. Inborn errors of ketone body utilization. *Pediatr Int*. 2015;57:41-8. <https://doi.org/10.1111/ped.12585>
11. Daum RS, Lamm PH, Mamer OA, Scriver CR. A "new" disorder of isoleucine catabolism. *Lancet*. 1971;2:1289-90. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(71\)90605-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(71)90605-2)
12. Fukao T, Horikawa R, Naiki Y, Tanaka T, Takayanagi M, et al. A novel mutation (c.951C_T) in an exonic splicing enhancer results in exon 10 skipping in the human mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase gene. *Mol Genet Metab*. 2010;100:339-44. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2010.03.012>
13. Arica V, Arica SG, Dag H, Onur H, Obut O, et al. Beta-ketothiolase deficiency brought with lethargy: case report. *Hum Exp Toxicol*. 2011;30:1724-7. <https://doi.org/10.1177/0960327110396533>
14. Elleau C, Parrot-Roulaud F, Perel Y, Divry P, Rolland MO, et al. Beta-ketothiolase deficiency: a case of ketoacidosis with hyperglycinemia. *Pediatrics*. 1992;47:185-9.
15. Demir Köse M, Canda E, Kağnıcı M, İsgüder R, Ünalp A, et al. Two Siblings with Beta-Ketothiolase Deficiency: One Genetic Defect Two Different Pictures. *J Pediatr Res*. 2016;3:113-6. <https://doi.org/10.4274/jpr.25338>
16. Grünert SC, Schmitt RN, Schlatter SM, Gemperle-Britschgi C, Balci MC, et al. Clinical presentation and outcome in a series of 32 patients with 2-methylacetoacetyl-coenzyme A thiolase (MAT) deficiency. *Mol Genet Metab*. 2017;122:67-75. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.06.012>
17. Otsuka H, Sasai H, Nakama M, Aoyama Y, Abdelkreem E, et al. Exon 10 skipping in ACAT1 caused by a novel c.949G>A mutation located at an exonic splice enhancer site. *Mol Med Rep*. 2016;14:4906-4910. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5819>
18. Kassovska-Bratinova S, Fukao T, Song XQ, Duncan AM, Chen HS, et al. Succinyl CoA: 3-oxoacid CoA transferase (SCOT): human cDNA cloning, human chromosomal mapping to 5p13, and mutation detection in a SCOT-deficient patient. *Am J Hum Genet*. 1996;59:519-28.
19. Bonnefont JP, Specola NB, Vassault A, Lombes A, Ogier H, et al. The fasting test in paediatrics: application to the diagnosis of pathological hypo- and hyperketotic states. *Eur J Pediatr*. 1990;150:80-5. <https://doi.org/10.1007/BF02072043>
20. Sass JO, Fukao T, Mitchell GA. Inborn Errors of Ketone Body Metabolism and Transport: An Update for the Clinic and for Clinical Laboratories. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*. 2018;6:1-7. <https://doi.org/10.1177/2326409818771101>

Samsun ilinde 7-14 yaş arasındaki çocuklarda demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi sıklığı

Prevalance of iron deficiency and iron deficiency anemia among 7-14 years old children in Samsun

Olçay GÜNGÖR¹, Davut ALBAYRAK²

¹Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji, Kahramanmaraş, Türkiye

²Medikal Park Hastanesi, Çocuk Hematoloji, Samsun, Türkiye

ÖZ

Amaç: Demir eksikliği (DE) ve demir eksikliği anemisi (DEA), gelişmemiş/gelişmekte olan ülkelerin en önemli halk sağlığı sorunlarından biridir. Bu çalışma, Samsun il merkezinde ilköğretim okul çağındaki çocuklarda DE ve DEA sıklığının belirlenmesi amacıyla yapıldı.

Yöntem: Bu çalışma, ilköğretim okullarında öğrenim gören 7-14 yaş aralığındaki toplam 403 çocuk dahil edildi. Çalışmaya alınan çocuklar, yerleşim yerine göre, şehir, varoş, köy olarak gruplara ayrıldı. Daha sonra okul ziyaretleri yapılarak rutin hemogram analizi, serum demiri, demir bağlama kapasitesi ve serum ferritin düzeyleri için kan örnekleri alındı.

Bulgular: Çalışmaya 172 (%42,7) erkek, 231 (%57,3) kız olmak üzere toplam 403 çocuk dahil edildi. Olgularımızın ortalama yaşı 10,3±2,1 yıl idi. Çalışmamızda, DEA prevalansı %9,4 (n=38), DE prevalansı %28,5 (n=115) olarak saptandı. Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde, 7-11 yaş arasındaki çocuklarda DEA prevalansı %6,6 (n=18), 12-14 yaş arasında %15,5 (n=20) saptandı (p<0,05). DE prevalansı ise 7-11 yaş arasında %29,9 (n=82), 12-14 yaş arasında %25,6 (n=33) olarak saptandı (p>0,05). Demir eksikliği anemisi varoşlarda daha sık şekilde saptandı (p<0,05). Anne veya babanın eğitim düzeyi ile DE ve DEA görülme oranı arasında fark yoktu (p>0,05).

Sonuç: DE ve DEA anemisi ülkemiz için bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir, o nedenle koruyucu önlemlerin alınması ve geniş ölçekli çalışmaların yapılması gereklidir.

Anahtar kelimeler: Çocuk, demir, demir eksikliği anemisi

ABSTRACT

Objective: Iron deficiency (ID) and iron deficiency anemia (IDA) are among the most common public health problems in the world. This study was conducted to investigate the prevalence of iron deficiency and iron deficiency anemia in primary school children in Samsun city center.

Methods: This study was conducted on a total of 403 primary school pupils aged between 7 and 14 years. The children in the study were divided into cities, suburbs and villages according to their settlements. Blood samples were taken for routine hemogram analysis, serum iron, iron binding capacity and serum ferritin levels during school visits.

Results: A total of 403 healthy children, including 172 (42.7%) male and 231 (57.3%) female pupils were included in the study. The mean age of our cases was 10.3±2.1 years. 7-11 years old and 12-14 years old. In our study the prevalence of iron deficiency anemia was 9.4% (n=38) and of iron deficiency was 28.5% (n=115). According to the age groups, the prevalence rates of iron deficiency anemia were found to be 6.6% (n=18) and 15.5% (n=20) in the age groups of 7-11, and 12- 14 years (p<0.05). The prevalence rates of iron deficiency were found to be 29.9% (n=82), and 25.6% (n=33) in the age groups of 7-11, and 12-14 years (p>0.05). Iron deficiency anemia was detected more frequently in the suburbs (p<0.05). There was no difference between the educational level of the parents and the incidence of Iron deficiency and iron deficiency anemia (p>0.05).

Conclusion: Iron deficiency and iron deficiency anemia continue to be a public health problem for our country. It is necessary to take preventive measures and carry out large-scale studies.

Keywords: Child, iron, iron deficiency anemia

Alındığı tarih: 05.02.2018

Kabul tarihi: 03.04.2018

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Olçay Güngör, Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Çocuk Nöroloji, 46100 - Kahramanmaraş - Türkiye
e-mail: drolcaygungor@gmail.com

GİRİŞ

Demir eksikliği (DE) ve demir eksikliği anemisi (DEA) tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de, önemli bir halk sağlığı sorunudur. Görülme sıklığı, toplumların sosyoekonomik düzeyi ile orantılı olarak değişmektedir. Hızlı büyüme ile birlikte yetersiz alım, düşük doğum ağırlığı ve fazla miktarda inek sütü ile beslenmeye bağlı sindirim sistemi kayıpları, çocuklarda görülen DEA'nın en sık nedenleridir. DE, gelişmekte olan ülkelerde önemli bir morbidite nedenidir ⁽¹⁾. Demir eksikliğin etkilerini düşündüğümüzde sadece bireysel tedavi olarak değil, toplum sağlığı açısından da gerekli önlemlerin alınması önemlidir. Bu bilgiyi ortaya koymak için tarama çalışmalarına gereksinim vardır. Bu çalışma, ilköğretim çağındaki okul çocuklarında DE ve DEA prevalansının saptanması amacıyla yapıldı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Samsun il merkezi ve merkez köylerde ilköğretim okulunda öğrenim gören yaşları 7-14 arasında değişen toplam 403 çocuk dahil edildi. Araştırmaya alınacak okullar bulundukları bölgeye göre il merkezi, merkez köy, gecekondu okulları olarak üç bölgeye ayrıldı. Bu ayrımlar Samsun Milli Eğitim Müdürlüğü ve Samsun ili istatistik kurumunun ailelerin gelir düzeyine göre yapıldı. Hangi okulun ve sınıfın çalışmaya dahil edileceği Samsun Milli Eğitim Müdürlüğü tarafından kura ile belirlendi. Veliler tarafından kan alınmasına izin verilmeyenler, son üç ay içinde demir ilacı kullananlar, araştırma sırasında akut enfeksiyonu saptananlar, son bir ay içinde pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu gibi hastalığı mevcut olanlar, sistemik hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Prevelans tespiti için minimum alınacak öğrenci sayısı 321 olarak hesaplandı. Okullardaki öğrenci seçimi rastgele yapıldı. Çalışma grubumuzda bulunan toplam 403 olgunun 203'ü şehir, 109'u varoş, 91'i köy ilköğretim okullarında öğrenim görmekteydi. Bu öğrenci dağılımları Samsun ili genelindeki nüfus dağılımına göre yapıldı. Demir eksikliği anemisi tanısında, Hb alt sınırı 7-11 yaş arası Hb<11,5 g/dl'dir. 12-14 yaş arası kızlarda, Hb<12 g/dl, erkeklerde, Hb<13 g/dl,

ferritin değeri için ise 20 ng/ml altı veya transferin saturasyonu 7-11 yaş arası <%12 ve 12-14 yaş arası ise <%14 olarak alınmıştır ⁽³⁾. Demir eksikliği tanısında, 7-11 yaş arası Hb:11,5 g/dl, bununla beraber ferritin değeri için <20 ng/ml veya transferin saturasyonu <%12 olarak kabul edildi. Ayrıca 12-14 yaş arası kızlarda; Hb:12 g/dl, bununla beraber ferritin değeri için <20 ng/ml veya transferin saturasyonu <%14 olarak kabul edildi. Erkeklerde, Hb:13 g/dl, bununla beraber ferritin değeri için <20 ng/ml veya transferin saturasyonu <%14 olarak kabul edildi ⁽³⁾. Ailelerin eğitim düzeyini ülkemizde yapılan çalışmalar göre, okuma yazma bilmeyenler, ortaokul, lise ve üniversite mezunu olarak sınıflama yapıldı ⁽⁴⁾. Rutin hemogram analizi, bir hemositometrik cihazı (Bayer diagnostik Advia 120, Amerika Birleşik Devletleri) ile yapıldı. Serum demiri (Fe) ve demir bağlama kapasitesi (DBK) spektrofotometrik cihazı (Roche COBAS INTEGRA 800, İsviçre) ile çalışıldı. Serum ferritin düzeyi electrohemiluminescence immunoassay "ECLIA" cihazı (Roche Diagnostics ELECSYS 2010, İsviçre) ile çalışıldı. Çalışmada elde edilen sonuçların istatistiksel değerlendirmesi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences 15,0) istatistik paket programı kullanıldı. Veriler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma olarak belirtildi. İstatistiksel analizlerde student t testi ve ki-kare testi uygulandı. P değeri 0,05 altındaysa istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 172 (%42,7) erkek, 231 (%57,3) kız olmak üzere toplam 403 çocuk dahil edildi. Olgularımızın ortalama yaşı 10,3±2,1 yıl idi. Kızların yaş ortalaması 10,1±2,1 yıl, erkeklerin yaş ortalaması 10,4±2,2 yıl idi. Çalışmamızda DEA prevalansı %9,4 (n=38), DE prevalansı %28,5 (n=115) saptandı. Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde 7-11 yaş arasındaki çocuklarda DEA prevalansı %6,6 (n=18), 12-14 yaş arasında %15,5 (n=20) saptandı (p=0,027) (Tablo 1). DE prevalansı ise 7-11 yaş arasında %29,9 (n=82), 12-14 yaş arasında %25,6 (n=33) saptandı (p=0,532) (Tablo 1). Kızlarda demir eksikliği anemisi oranı %10 (n=23) iken, erkeklerde bu oran %8,7 (n=15) idi

($p=0,031$) (Tablo 2). Kızların %29,1'inde ($n=50$), erkeklerin %28,1'inde ($n=65$) DE'i belirlendi ($p=0,08$) (Tablo 2). Ayrıca 12-14 yaş grubundaki çocukları cinsiyetlerine göre karşılaştırdığımızda, erkeklerde DEA prevalansı %13,1 ($n=8$), kızlarda %17,6 ($n=12$) idi ($p=0,211$). Erkeklerin %21,3'ünde ($n=13$), kızların %29,4'ünde ($n=20$) DE saptandı ($p=0,312$). Ayrıca 7-11 yaş grubundaki çocukların cinsiyetine göre ayırdığımızda, erkeklerde demir eksikliği anemisi prevalansı %6,3 ($n=7$), kızlarda %6,7 ($n=11$) idi ($p=0,112$). Erkeklerin %28,8'inde ($n=32$), kızların %30,6'sında ($n=50$) demir eksikliği saptandı ($p=0,211$). Çalışma grubumuzda bulunan toplam 403 olgunun, 203'ü şehir, 109'u varoş, 91'i köy ilköğretim okullarında öğrenim görmekteydi. Demir eksikliği anemisi varoşlarda daha çok saptandı ($p=0,019$) (Tablo 3). Çalışma grubumuzda bulunan 403 öğrencinin ortalama Hb değeri $12,5\pm0,8$ g/dl olarak saptandı. Kız çocuklarının ortalama Hb değeri $12,3\pm0,8$ g/dl iken, erkek çocukların Hb değeri $12,7\pm0,9$ g/dl idi ($p=0,014$). 7-11 yaş arası kız çocuk-

ların ortalama Hb değeri $12,3\pm0,7$ g/dl, erkek çocukların Hb değeri $12,4\pm0,7$ g/dl idi ($p=0,231$). 12-14 yaş arası kız çocukların ortalama Hb değeri $12,4\pm0,10$ g/dl, erkek çocukların ortalama Hb değeri $13,2\pm0,9$ g/dl idi ($p=0,013$). Demir eksikliği anemisi saptanan 38 çocukta, Hb $11,1\pm0,79$ g/dl, MCV $77\pm6,4$ fL, RDW $14,5\pm1,4$, TDBK $355,2\pm53,7$ µg/dl, demir $41,5\pm22,9$ µg/dl, TS $11,9\pm7,0$, ferritin $19,5\pm15,5$ ng/ml olarak saptandı. Demir eksikliği anemisi olmayan olgulara göre Hb, MCV, demir, ferritin ve TS anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p=0,017$). Çalışma grubumuzda, annelerin %67,5'i, babaların %48,4'ü ilkökul mezunuydu. Demir eksikliği anemisi olan olguların, 35'inin (%9,5) annesi lise ve daha alt eğitim düzeyinde iken, 3'ünün (%8,6) annesi üniversite mezunuydu. Eğitim düzeyi azaldıkça DEA görülme oranı artmasına rağmen, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,214$). Çalışma grubumuzda, baba eğitim düzeylerine baktığımızda, okuma-yazma bilmeyenlerin oranı 7 (%1,7) idi. Demir eksikliği anemisi olan olguların, 32'sinin (%9,8) babası lise ve daha alt eğitim düzeyinde iken 6'nın (%7,7) babası üniversite mezunuydu. Eğitim düzeyi azaldıkça DEA görülme oranı artmasına rağmen, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,313$).

Tablo 1. Yaş gruplarına göre DE ve DEA sıklığı.

	7-11 yaş (n=274)	12-14 yaş (n=129)	P
DEA	18 (6,6)	20 (15,5)	$p<0,05$
DE	82 (29,9)	33 (25,6)	$p>0,05$

DEA: Demir eksikliği anemisi DE: Demir eksikliği

Tablo 2. Cinsiyete göre 7-14 yaş arası çocuklarda DE ve DEA sıklığı.

	Kız (n=231)	Erkek (n=172)	P
DEA	23 (10)	15 (8,7)	$p>0,05$
DE	50 (29,1)	65 (28,1)	$p>0,05$

DEA: Demir eksikliği anemisi DE: Demir eksikliği

Tablo 3. Tüm öğrencilerin okulun bulunduğu bölgeye göre DE ve DEA görülme sıklığı.

Okulun bulunduğu bölge	Şehir (n=203)	Varoş (n=109)	Köy (n=91)	P
DEA	13 (%6,4)	17 (%15,6)	8 (%8,7)	$p<0,05$
DE	54 (%26,6)	34 (%31,1)	27 (%29,6)	$p>0,05$

DEA: Demir eksikliği anemisi DE: Demir eksikliği

TARTIŞMA

Demir eksikliği anemisi, özellikle gelişmekte olan ülkelerde başta olmak üzere tüm dünyada çocuk ve genç sağlığı açısından önemli bir sorun olmaya devam etmektedir ⁽²⁾. Demir eksikliği, tüm dünyada aneminin en sık nedenidir. Ülkemizde Erzurum'da 2003 yılında Şimşek ve ark. ⁽⁵⁾ tarafından yapılan bir çalışmada, 6 ay-6 yaş arası çocuklarda DEA prevalansı %6,5 saptanmış ve DEA'ne en sık 10-18 ay arasında rastlandığı bildirilmiştir. Berçem ve ark. ⁽⁶⁾ tarafından Sivas'ta yapılan bir çalışmada, 12-18 yaş arasında DEA prevalansını %5,5 olarak saptanmış. Taşyenen ve ark. ⁽⁴⁾ tarafından Manisa'da yapılan bir çalışmada, DEA prevalansı %1,4 olarak saptanmış. Türkiye'de yapılan bu çalışmalar ile çalışmamız karşılaştırıldığında, demir eksikliği prevalansının bölgelere göre çeşitlilik göstermektedir. Tarama testlerinin

ucuz, uygulanması kolay ve aynı zamanda güvenilir olmasına dikkat edilmelidir ⁽⁷⁾. Çalışmamızda, adolesan dönemdeki çocuklarda DEA prevalansı daha sık saptandı (Tablo 1). İstanbul'da 12-13 yaş çocuklarda DEA prevalansı %3,9 olarak saptanmış ⁽⁸⁾. Bursa'da 2004 yılında yapılan bir çalışmada, 11-16 yaş arasında DEA prevalansının %7 olduğu bildirilmiş ⁽⁹⁾. Düzce'de 15-17 yaş arası çocuklarda, DEA'si prevalansı %2,2 olarak saptanmış ⁽¹⁰⁾. Bu çalışmalar da bizim çalışmamıza kıyasla DEA prevalansının farklı saptanması yöresel beslenme alışkanlıklarının çeşitliliği, sosyoekonomik nedenler ve DEA tanısında kullanılan kriterlerin farklılığına bağlandı. Demir eksikliği anemi prevalansı 12-14 yaş arasında kızlarda ve erkeklerde fark bulunmadı (Tablo 2). Buna karşın, Sivas'ta Berçem ve ark.'nın ⁽⁶⁾, ortaokul ve lise öğrencilerini kapsayan bir çalışmada DEA'si prevalansı kızlarda %6,7, erkeklerde %4,2 olarak bulmuşlar, Özellikle adolesan dönemde vücut kitle indeksinin artışına, ek olarak kızlarda menstruasyonun başlaması ve bilinçsiz diyet uygulamaları ile DEA'sinin kızlarda daha çok artış göstereceği unutulmamalıdır. Bulut ve ark. ⁽¹¹⁾ Sivas'ta yaptıkları çalışmada 7-12 yaş çocuklarda DEA'si prevalansını %1,7 olarak saptanmıştır. Manisa'da yapılan bir çalışmada 7-11 yaş arasında DEA prevalansı %1,4 olarak saptanmış ⁽⁴⁾. Ece ve ark.'nın ⁽¹²⁾ 6-15 yaş arasında yaptıkları bir çalışmada, DEA'si prevalansı %7,8 saptanmış. Sonuçlarımız literatür ile benzerdi. Dünya Sağlık Örgütü okul çağındaki çocuklarda (5-12 yaş) yılın ardışık 3 ayında 30-60 mg/gün profilaktik elementer demir tedavisi önermektedir ⁽¹³⁾. Manisa yöresinin üzüm ve pekmez kullanımının yaygın olup, çocukların beslenmesinde demirden zengin kuru üzüm ve pekmezin önemli bir yere sahip olmasına, ayrıca et tüketiminin iyi olmasına bağlı olarak daha düşük saptandığını düşünüyoruz. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda, Manisa merkezinde yaşayan farklı sosyoekonomik düzeydeki 7-12 yaşlarındaki çocukların %24,7'sinde DE saptanmış ⁽⁴⁾. Demir eksikliği olan büyük çocuklarda yetersiz alım dışlanıyorsa veya ağızdan demir tedavisine yanıt yetersiz ise peptik ülser, meckel divertikülü, polip, hemanjiyom, veya enflamatuvar bağırsak hastalığı akla gelmelidir. Fark edilmeyen kan kayıpları çok daha nadir olarak çölyak

hastalığı, kronik ishal veya pulmoner hemosideroz gibi kanamalara bağlı olabilir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde parazitözlerin da demir eksikliğine katkıda bulunabileceği unutulmamalıdır ⁽¹⁴⁾. Çalışmamızda, 12-14 yaş arasındaki çocuklarda DE prevalansını %25,5 olarak saptadık. Berçem ve ark. ⁽⁶⁾, yaptığı çalışmada, 12-14 yaş arası çocuklarda DE prevalansı %32 saptanmıştır. Bu çalışmada, anemi kriteri olarak yalnızca ferritin ve Hb kullanılırken, çalışmamızda ise ferritin veya TS'u ve Hb kullandık. Sonuçlarımız diğer çalışmalarla benzerdi. Urfa'da Koç ve ark.'nın ⁽¹⁵⁾, yaptıkları çalışmada da, DE'si prevalansını kız ve erkekler arasında fark yoktu. Berçem ve ark. ⁽⁶⁾, yaptığı çalışmada, 12-14 yaş arasındaki çocuklarda DE'si prevalansı kızlar ve erkekler arasında fark saptanmamıştır. Aynı çalışmada, 15-17 yaş arasındaki erkeklerde DE'nin daha az görüldüğünü saptanmış, farkın kızlarda menstruasyon nedeniyle kan kayıplarına bağlamışlar. Biz olgularımızın menstruasyon dönemlerini sorgulamadığımız için farkın bundan kaynaklanıp kaynaklanmadığı yorumunu yapamadık. Ergen kız çocuklarının %2'sinde demir eksikliği anemisi görülür, daha çok büyüme atağı ve menstrüel kan kaybına bağlıdır ⁽¹⁶⁾. Ergenlik dönemindeki kızlarda ayrıntılı menstruasyon öyküsü alınmalıdır ⁽¹⁴⁾. Dünya Sağlık Örgütü menstruasyon dönemindeki kızlara bir yılın ardışık 3 ayında 30-60 mg/gün profilaktik elementer demir tedavisini önermektedir ⁽¹⁷⁾. Demir eksikliği anemisi olan olguların, 32 (%9,8)'sinin annesi lise ve daha alt eğitim düzeyinde, 6 (%7,7)'sinin annesi üniversite mezunuydu. İzmir'de 2000 yılında yapılan çalışmada, DEA'si prevalansı, annesi üniversite mezunu olan çocuklarda %20, annesi lise ve altı okullardan mezun olanlarda %34 saptanmıştır ⁽¹⁸⁾. Taşyenen ve ark. ⁽⁴⁾, tarafından Manisa'da yapılan bir çalışmada, annesinin eğitim düzeyi ilköğretim ve altı olan çocuklarda annesinin eğitim düzeyi lise ve üzeri olan çocuklara göre anlamlı olarak daha fazla DEA'si görülmüştür. Çalışmamızda, eğitim düzeyi lise ve altında olan annelerin çocuklarında DEA'si, üniversite mezunu olan annelerin çocuklarına göre daha yüksek bulunmasına karşın, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu sonuçlar, annenin eğitim düzeyi arttıkça çocuk beslenmesinin daha iyi olduğunu, tüketilen

gıdaların çeşitliliğinin arttığını, çocukların sağlık hizmetlerinden daha iyi yararlandığını düşündürmektedir. Çalışma grubumuzda varoş bölgede DEA'si %15,6 olarak belirledik ve bu köy ve şehir merkezine göre yüksekti. Teziç ve ark. ⁽¹⁹⁾, 12-14 yaş grubunda köy ve şehir merkezi şeklinde iki gruba ayırdıklarında demir eksikliği anemisi prevalansını köyde %7,5, şehirde %12,2 bulmuşlardır. Manisa'da, 2006 yılında Taşyenen ve ark. ⁽⁴⁾, 7-12 yaş arasında yaptıkları çalışmada kent ve gecekondü olarak ayırdıklarında DEA'si açısından bir fark saptamamışlar. Teziç ve ark. farkın köy çocuklarının et, süt, yumurta tereyağı gibi doğal besinlerle daha fazla olması ve hijyenik ortamın şehirde daha kötü olmasına bağlamışlardır. Özellikle varoş bölgelerinde gelir düzeyinin düşük olması, içme suyu ve kanalizasyon sistemlerinin yeterli olmamasının (hijyen koşullarının bozukluğu ve paraziter enfeksiyonlar için risk) anemi sıklığını arttırdığını düşünmekteyiz. Varoştaki olguların ailelerin gelir düzeyi, köy ve şehirdeki olgulara göre daha düşüktü ve istatistiksel olarak bu fark anlamlıydı. Çalışmamızda, varoştaki DEA'nin daha sık görülmesini açıklamaktadır. Özellikle sütçocukluğunda ve adolesan kızlarda DE sık olarak görülmektedir ⁽²⁾. Sağlık Bakanlığı demir eksikliği anemisini önlemek amacıyla, "Demir Gibi Türkiye" projesi ile 2004'ten itibaren 4-12 ay arasındaki çocuklara ücretsiz olarak profilaktik demir tedavisi verilmektedir.

Sonuç olarak, ülkemizde DE ve DEA'nin sıklığına yönelik birçok çalışma vardır. Mental ve kognitif fonksiyonları ciddi boyutta etkileyen DE ve DEA'nin sıklığının yaş gruplarına ve bölgelere göre saptanması gereklidir. Ayrıca DE veya DEA'ne neden olan faktörler belirlenmeli, profilaktik ilaç tedavisi veya demirden zengin beslenme ile demir eksikliği önlenmeye çalışılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. De Franceschi L, Iolascon A, Taher A, Cappellini MD. Microcytosis is important in screening of iron deficiency anemia. *Eur J Intern Med.* 2018;17:0953-6205. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.08.021>
2. Larson LM, Phiri KS, Pasricha SR. Iron and Cognitive Development: What Is the Evidence? *Ann Nutr Metab.*

- 2017;71(Suppl 3):25-38.3. Schwartz E. Iron deficiency anemia. Behrman RE, Kliegman NM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics* 16th Ed. WB Saunders Company Philadelphia USA. 2000:1469-71.
4. Taşyenen V. Manisa ilinde 7-11 yaş arasındaki çocuklarda demir eksikliği anemisi prevalansı Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi Manisa 2006.
5. Simsek S. Orta Derecede Yüksek Bir Rakımda (Erzurum=2000m) Yasayan ve Pediatri Polikliniğine Başvuran 6ay-6yas Arasındaki Çocuklarda Anemi Prevalansı ve Etiyolojik Faktörler Atatürk Üniversitesi Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi Erzurum 2003.
6. Berçem İ. Sivas il merkezinde yasayan 12-18 yaş grubu adolesan öğrencilerde demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi prevalansı. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi Sivas 1997.
7. Hallberg L, Hulten L, Lindstedt G. Prevalence of deficiency in Swedish adolescents. *Pediatric Research.* 1993;34:680-7. <https://doi.org/10.1203/00006450-199311000-00023>
8. Keskin Y et al. Prevalence of iron deficiency among schoolchildren of different socio-economic status in urban Turkey. *Eur J Clin Nutr.* 2005 Jan; 59(1):64-71. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602035>
9. Toksöz R. Bursa ilinde 7-12 yaş arasındaki çocuklarda demir eksikliği anemisi prevalansı ve Talasemi taşıyıcılığı prevalansı Uludağ Üniversitesi Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi Bursa 2004.
10. Yavuz T. Batı-Karadeniz Bölgesinde Adolesanlarda Anemi ve Demir Eksikliği Anemi Prevalansı. *T Klin J Pediatr.* 2004;13:71-5.
11. Bulut MO. Sivas il merkezinde yasayan 7-12 yaş grubu öğrencilerde demir eksikliği anemisi ve Talasemi taşıyıcılığı prevalansı. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi Sivas 2003.
12. Ece A, Arı Z, Ccan A, Balkan C, Onağ A. Hastaneye başvuran çocuklarda demir eksikliği anemisi sıklığı. *Genel Tıp Dergisi.* 1997;78(1):21-4.
13. Guideline: Daily Iron Supplementation in Infants and Children. Geneva: World Health Organization; 2016.
14. Özdemir N. Çocuklarda tanıdan tedaviye demir eksikliği anemisi. *Türk Ped Arş.* 2015;50:11-9.
15. Koç A. et al. Şanlıurfa şehir merkezindeki üç ilköğretim okulunda 9-12 yaş grubu çocuklarda demir eksikliği sıklığı ve demir eksikliği tanısında kullanılan testlerin güvenilirliği. *T Klin J Pediatr.* 2006;3:85-91.
16. Ballin A, Berar M, Rubistein U, et al. Iron state in female adolescents. *Am J Dis Child* 1992; 146: 803-5. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1992.02160190035015>
17. Guideline: Daily Iron Supplementation in Adult Women and Adolescent Girls. Geneva: World Health Organization; 2016.
18. Şakru A, Genel F, Atlıhan F, Serdaroglu E. 6 ay-15 yaş arası çocuklarda demir eksikliği anemisi sıklığı. *Ege Pediatri Bülteni.* 2000;7(4):175-80.
19. Teziç T, Gedik Y, Kumandaş S ve ark. Trabzon merkez ve köylerindeki 12-17 yaş grubu demir eksikliği prevalansı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 1990;33:209-18.

Çölyak hastalığında kardeş birlikteliği ve doku tiplerinin değerlendirilmesi

Evaluation of siblings togetherness and tissue types in celiac disease

Yeliz ÇAĞAN APPAK¹, Miray KARAKOYUN¹, Seviye GÜNEŞ², Özlem ÜZÜM², Maşallah BARAN³

¹SBÜ Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme, İzmir, Türkiye

²SBÜ Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İzmir, Türkiye

³İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, SBÜ Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Genetik yatkınlığı bulunan çölyak hastalığının, hasta yakınlarında görülme olasılığı genel toplumdan daha yüksektir. Bu çalışmada, çölyak hastalarımızın ve kardeşlerinin bu açıdan değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çocuk Gastroenteroloji Kliniğimizde çölyak hastalığı tanısı konularak takibe alınan 151 hasta değerlendirildi. Hastaların kaç kardeşinde çölyak hastalığı saptandığı, kardeşler arası tanı süreleri, tanıdaki yakınmalar ve çölyak serolojileri, Marsh evreleri, insan lökosit antijenleri (HLA) doku tipleri değerlendirildi.

Bulgular: Hastalarımızın 9'unun (%5,96) toplam 10 kardeşinde çölyak hastalığı belirlendi. Hastaların ortalama yaşları 6,9±3,4 yıl, kardeşlerinin ise 6,2±4,4 yıl saptandı. İki kardeş aynı zamanda çölyak hastalığı tanısı almıştı, diğer hastalarda, indeks olgu ile kardeşlerinin arasında ki tanı süresi ortalama 29±39,5 ay olarak bulundu. İndeks olguların en sık başvuru nedenleri karın ağrısı ve büyüme geriliği olup, kardeşlerin %40'ı asemptomatik saptandı. Hastaların ve kardeşlerin tanı anındaki doku transglutaminaz antikor Ig A değerleri >200 RU/ml, endomisyum antikor Ig A ise hastaların 6'sında, kardeşlerin ise 8'inde 1/100 veya >1/100 bulundu. İnsan lökosit antijenleri (HLA) doku tiplerinden DQA1*05 ve/veya DQB1*02 tüm hastalarda ve kardeşlerinde saptandı.

Sonuç: Çölyak hastalığı tanısı alan tüm hasta kardeşlerinin asemptomatik olsalarda çölyak hastalığı açısından taranması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Çölyak hastalığı, kardeşler, doku tiplendirme, genetik

ABSTRACT

Objective: Celiac disease with genetic predisposition is more likely to be seen in patients' relatives than in the general population. In this study, it is aimed to evaluate our patients with celiac disease and their siblings in this respect.

Methods: Hundred and fifty-one patients who were followed up with the diagnosis of celiac disease in our pediatric gastroenterology clinic were evaluated. The number of siblings of patients diagnosed with celiac disease, time of diagnosis between siblings, complaints and celiac serology at the diagnosis, stages of Marsh classification, tissue types of human leukocyte antigen (HLA) were evaluated.

Results: Celiac disease was detected in a total 10 siblings of 9 (5.96%) patients. Mean ages of the patients, and their siblings were 6.9±3.4 and 6.2±4.4 years, respectively. Two siblings were diagnosed with celiac disease at the same time, in the other patients, the mean duration of diagnosis between the index cases and the siblings was 29±39.5 months. The most common causes of admission of index cases were abdominal pain and growth retardation, and 40% of the siblings were asymptomatic. Tissue transglutaminase antibody IgA values of the patients and their siblings at the time of diagnosis were >200 RU/ml, endomysial antibodies IgA was 1/100 or >1/100 in 6 patients and 8 siblings. Human leukocyte antigen (HLA) tissue types DQA1*05 and/or DQB1*02 were detected in all patients and their siblings.

Conclusion: The siblings of all patients diagnosed with celiac disease need to be screened for celiac disease, even if they are asymptomatic.

Keywords: Celiac disease, siblings, tissue typing, genetics

Alındığı tarih: 18.02.2018

Kabul tarihi: 19.04.2018

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Yeliz Çağan Appak, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme, İzmir - Türkiye

e-mail: yelizcagan@yahoo.com

GİRİŞ

Çölyak hastalığı (ÇH) insan lökosit antijenleri (Human Leukocyte Antigen=HLA) DQ2 ve/veya HLA DQ8 haplotiplerini taşıyan genetik olarak yatkın kişilerde gluten içeren gıdaların alımı ile tetiklenen immün aracılı bir enteropatidir ⁽¹⁾. Dünya nüfusunun %1'ini etkileyen ÇH'nin ülkemizdeki prevalansı 1/212 bildirilmiştir ⁽²⁻⁴⁾. Doku uygunluk antijenlerine MHC (Major Histocompatibilite Kompleksi) veya ilk kez lökositlerde tanımlandığından insan lökosit antijenleri denilmektedir. HLA sistemi ÇH'de başlıca genetik faktördür ve bazı HLA allelleri ÇH ile ilişkili bulunmuştur ⁽⁵⁾. HLA tiplendirme tek başına ÇH'de tanısız değildir fakat predispozan DQ allellerinin yokluğunun hastalık için negatif prediktif değeri yüksektir, pozitif sonuç ise yalnızca ÇH için genetik predispozisyon olduğunu gösterir ⁽⁶⁾.

Genetik bir hastalık olan ÇH'de hastaların yakınları ÇH gelişmesi açısından risk altındadır. Birinci derece yakınarda ÇH prevalansı %5-38 arasındadır ^(7,8). Birinci derece akrabalarda ÇH bulunma riski, ÇH olan indeks olgu ile yakınlık derecelerine göre değişkenlik göstermektedir. Kardeşlerin, ebeveyn ve çocuklarla karşılaştırıldığında ÇH geliştirme riskinin daha yüksek olduğu ileri sürülmektedir ⁽⁹⁾. Birinci derece akrabalarındaki bulguların çeşitliliği de değişkendir ve bunların çoğu asemptomatik veya hafifçe semptomatiktir ⁽¹⁰⁾. Bu çalışma ile hastalarımızın kardeşlerindeki ÇH sıklığı, hasta ve kardeşlerinin laboratuvar ve klinik verileri ile beraber HLA doku tiplerinin değerlendirilmesini amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Nisan 2010- Haziran 2017 tarihleri arasında Çocuk Gastroenteroloji Kliniğinde ÇH tanısı konularak takibe alınan 151 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Bu hastaların kardeşlerinde ÇH saptanmış olanlar belirlendi. Hastalar ve kardeşleri üst gastrointestinal sistem endoskopisi ile alınan duodenum biyopsilerinin histolojik değerlendirilmesi sonrası ÇH Marsh evrelemesi yapılarak tanı konulmuş ve takibe alınmıştı. İlk ÇH tanısı alan hasta indeks olgu olarak tanımlandı. İndeks olgunun kaç kardeşinde ÇH sap-

tandığı, indeks olgu ve kardeşler arası tanı süreleri, başvuru yakınmaları, Marsh evreleri, indeks olgu ve kardeşlerin HLA doku tipleri değerlendirildi. Ayrıca indeks olguların ve kardeşlerin tanıdaki çölyak serolojileri; doku transglutaminaz antikor Ig A (DTG Ig A) ve endomisyum antikor Ig A (EMA IgA) ile değerlendirildi. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan Etik Kurul onayı alındı.

İstatistiksel Analiz

Veriler tanımlayıcı istatistikler (sayı, yüzde dağılımı, ortalama, standart sapma) kullanılarak değerlendirildi. Veri analizleri SPSS 20.0 istatistik programında yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 151 hastadan 9'unun (%5,96) kardeşlerinde ÇH saptandığı ve takibe alındığı görüldü. Dokuz çölyak hastasının 8'inde bir kardeşte, bir hastanın ise iki kardeşinde olmak üzere toplam 10 kardeşte ÇH saptandı. İlk ÇH tanısı alan indeks olguların ortalama yaşları 6,9±3,4 yıl, kardeşlerinin ise yaşları 6,2±4,4 yıl idi. İki kardeş boy kısalığı nedeni ile başvurmaları sonrası aynı zamanda ÇH tanısı almıştı. Diğer hastalarda indeks olgu ile kardeşlerinin arasındaki tanı süresi ortalama 29±39,5 ay (minimum 1-maksimum 91 ay) idi. İndeks olguların en sık başvuru nedenleri karın ağrısı (%33,3) ve büyüme geriliği (%33,3) olup, ishal, kusma, karın şişliği, anemi ve boy kısalığı diğer nedenleri oluşturmaktaydı. Kardeşlerinin ise %40'ında hiçbir yakınma olmayıp, tarama amaçlı değerlendirilirken ÇH tanısı alındığı saptandı. Diğer kardeşlerde ise karın ağrısı, kabızlık ve kusma başlıca yakınmalar olup, ishal, karın şişliği ve boy kısalığı diğer başvuru yakınmalarını oluşturmaktaydı. Hem hastaların hem de kardeşlerin tanı anındaki DTG Ig A antikorları >200 RU/ml, EMA Ig A ise hastaların 6'sında, kardeşlerin ise 8'inde 1/100 veya >1/100 idi. Hastaların ve kardeşlerin bulguları Tablo 1'de görülmektedir.

HLA doku tiplerinden DQA1*05 ve/vaya DQB1*02 doku tipi bakılabilen tüm indeks olgu ve kardeşlerinde saptandı. Çölyak hastaları ve kardeşlerinin HLA sonuçları da Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 1. Çölyak hastası indeks olguların ve kardeşlerinin yaşları, yakınlıkları, tanı arası süreleri ve Marsh evreleri.

İndeks vaka	İndeks olgu yaşı	Kardeş yaşı	İndeks olgu yakınlığı	Kardeş yakınlığı	Kardeşler arası tanı süresi (ay)	İndeks olgu Marsh	Kardeş Marsh
1.	4	3	Karın ağrısı	Kabızlık	81	3a	3a
2.	6	4	Büyüme geriliği	Yok	2	3a	3a
		3		Yok	3		3b
3.	5	3	Kusma, karın şişliği, ishal, büyüme geriliği	Karın ağrısı	4	3b	2
4.	10	14	Büyüme geriliği	Yok	91	3b	3b
5.	4	2	Kusma, karın şişliği, ishal, büyüme geriliği	Kusma, karın şişliği	3	3a	3a
6.	9	11	Karın ağrısı, anemi	Yok	4	3b	3a
7.	5	6	Karın ağrısı	Karın ağrısı, kabızlık	72	3a	3a
8.	5	4	İshal	İshal, kusma	1	3a	2
9.	14	12	Boy kısalığı	Boy kısalığı	Aynı zamanda	3c	3c

Tablo 2. Çölyak hastaları ve kardeşlerinin HLA doku tipleri.

İndeks vaka	İndeks vaka HLA	1. Kardeş HLA	2. Kardeş HLA
1.	DQB1*02:03, DRB1*07:12, DRB3:4	DQB1*02:03, DRB1*07:12, DQA1*02:05	
2.	DRB1*03:07, DQB1*02:02, DQA1*02:05	DQA1*05:05, DQB1*02:03	DQA1*02:05, DQB1*02:02
4.	DQA1*01:05, DQB1*02:05, DRB1*03:10	DQB1*02:05, DQA1*01:05, DRB1*03:10	
5.	DQB1*02:02, DQA1*02:05, DRB1*03:07	DQB1*02:02, DQA1*05:05, DRB1*03:03	
6.	DQB1*02:02, DQA1*03:05, DRB1*03:04	DQB1*02:06, DQA1*01:05, DRB1*03:15	
7.	DQB1*02:02, DRB1*03:03,	DQB1*02:02, DQA1*05:05, DRB1*03:03	

TARTIŞMA

ÇH'nin sıklığı coğrafik bölgeler ve etnik-genetik faktörlere göre tüm dünyada farklılıklar göstermektedir. Akraba evliliklerinin fazla olduğu ülkelerde daha sık görülmektedir. Çölyak hastalarının semptomatik ve asemptomatik birinci derece akrabalarının ÇH açısından değerlendirilmesi hastalığın genetik yatkınlığı nedeni ile önerilmektedir ⁽¹¹⁾. Birinci derece akrabalarda ÇH prevalansı %4,5, ikinci derece akrabalarda ise %2,5 olarak bildirilmiştir ⁽¹²⁾. Finlandiya'da yapılan bir çalışmada, birinci derece akrabalarda ÇH prevalansı %7, başka bir çalışmada ise %8,3 olarak bulunmuştur ⁽¹²⁾. Çalışmamızda da ÇH nedenli takip edilen hastalardan %5,96'sının kardeşlerinde ÇH saptandı. İran'dan yapılan bir çalışmada da, ÇH olan hastaların %6,6'sının kardeşlerinde ÇH belirlenmiştir ⁽¹³⁾.

Sessiz ÇH'nin genel popülasyona göre çölyak hastalarının kardeşlerinde görülme riski 24-48 defa daha fazladır ⁽¹⁴⁾. Çalışmamızda da, kardeşlerin %40'ı asemptomatik idi ve indeks olgu ile kardeşinin arasındaki tanı alma süresi en uzun 91 ay olan kardeşin

de asemptomatik olduğu gözlemlendi. Özellikle asemptomatik kardeşlerin ÇH açısından taranması bu kardeşlerde olduğu gibi gecikmiş tanılarının önlenmesi açısından önemlidir.

Çölyak hastalığının monozigotik ikizlerde (%86), dizigotik ikizlere (%11) göre daha yüksek oranda görülmesi hastalık oluşumunda güçlü bir genetik katkının olduğunu düşündürmektedir ⁽¹⁵⁾. Ülkemizden bir çalışmada, çocuklarda ÇH ve HLA DQ2 arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır ⁽¹⁶⁾. HLA-DQA1 ve HLA-DQB1 sınıf II genleri CELIAC1 olarak adlandırılır. Yaklaşık %90 çölyak hastası, aynı kromozom üzerinde beraber veya iki homolog kromozom üzerinde ayrı olarak, DQA1*05 ve DQB1*01 allelleri tarafından kodlanan HLADQ2 heterodimeri gösterir ⁽¹⁷⁾. HLA-DQ2 negatif olan çölyak hastaları (%5-10) DQB1*03:02 genleri tarafından kodlanan DQ8 heterodimerlerini taşır ⁽¹⁷⁾. İspanya'dan bir çalışmada, HLA-DQA1*05 ve DQB1*02 heterodimerleri çölyak hastalarının %97'sinde saptanmış, ülkemizden yapılan bir çalışmada ise bu iki heterodimerin sıklığı %83,6 olarak bulunmuştur ^(18,19). Her iki DQA1*05 ve

DQB1*02 allellerinin artmış ÇH riski ile birlikteliği vardır, özellikle DQB1*02'nin etkisi büyüktür. DQB1*02'nin iki kopyasını taşımak daha fazla artmış hastalık riski ile birlikteyken, hastalığın erken yaşta ortaya çıkması veya hastalığın ciddiyetini tahmin etmede bir etkisi yoktur ⁽²⁰⁾. Çalışmamızda da, hastalarımızın ve kardeşlerinin HLA'larına bakınca DQA1*05 ve/veya DQB1*02'nin tüm hasta ve kardeşlerinde saptandığı görülmektedir.

Literatürde ÇH bulguları olan hastalar normalin 10 katından fazla DTG düzeyine sahip ise duodenal patolojinin Marsh evre 3 ÇH bulguları ile ilişkili olduğu bildirilmektedir ⁽¹¹⁾. Çalışmamızda da, tüm indeks olgularda DTG düzeyi normalin 10 katından fazla ve duodenal biyopsi sonuçları Marsh evre 3 ile uyumlu saptanmıştır. Kardeşlerin de tümünde DTG düzeyi normalin 10 katından fazla olup, iki hasta Marsh evre 2, diğer hastaların hepsi Marsh evre 3 saptanmıştır.

İndeks olguların kardeşlerinin ÇH açısından öncelikle serolojik olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Tanı için çölyak serolojisi pozitif olan hastalara duodenal biyopsi yapılmalıdır. Klinik şüphe devam eden fakat çölyak serolojisi negatif olan veya biyopsi ile kesin tanı konulamayan hastalarda HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 heterodimerlerinin negatif saptanması ÇH tanısının dışlanabilmesi açısından değerlidir. ÇH tanısında endoskopi ile duodenal biyopsi değerlendirmesi tanı için önerilmektedir. Fakat son ESPGHAN klavuzuna göre ÇH bulguları olan, DTG Ig A antikorları normalin 10 kat üzerinde, EMA pozitif ve riskli HLA doku tiplerine sahip olanlar için aile ve yaş uygun hasta ile görüşülerek duodenal biyopsisiz tanı seçeneği açısından değerlendirilebileceği önerilmektedir ⁽¹¹⁾.

Sonuç olarak, çalışmamızda da saptandığı gibi ÇH olan olguların kardeşlerinde ÇH sıklığı genel topluma göre daha yüksektir. Bu hastaların asemptomatik olabileceği göz önünde bulundurularak hastalık komplikasyonları gelişmeden ÇH tanısı alan tüm hasta kardeşlerinin ÇH açısından taranması gerekmektedir. Aileye hastalığın genetik geçişi konusunda bilgi verilmesi ve birinci derece yakınların asemptomatik olsalarda tarama amaçlı değerlendirilmesi önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;62:43-52. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301346>
2. Dubé C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garrity C, et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology*. 2005;128:57-67. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.02.014>
3. Katz KD, Rashtak S, Lahr BD, Melton LJ 3rd, Krause PK, Maggi K, et al. Screening for celiac disease in a North American population: sequential serology and gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:1333-9. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.21>
4. Dalgic B, Sari S, Basturk B, Ensari A, Egritas O, Bukulmez A, et al. Turkish Celiac Study Group. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:1512-7. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.183>
5. Almeida PL, Gandolfi L, Modelli IC, Martins Rde C, Almeida RC, Pratesi R. Prevalence of celiac disease among first degree relatives of Brazilian celiac patients. *Arq Gastroenterol*. 2008;45:69-72. <https://doi.org/10.1590/S0004-28032008000100013>
6. Tursi A, Elisei W, Giorgetti GM, Gaspardone A, Lecca PG, Di Cesare L, et al. Prevalence of celiac disease and symptoms in relatives of patients with celiac disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2010;14:567-72.
7. Bonamico M, Ferri M, Mariani P, Nenna R, Thanasi E, Luparia RP, et al. Serologic and genetic markers of celiac disease: a sequential study in the screening of first degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;42:150-4. <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000189337.08139.83>
8. Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, Lahr BD, Zinsmeister AR, El-Youssef M, Moore SB, et al. Predictors of family risk for celiac disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:983-7. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.04.008>
9. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54:572. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31821a23d0>
10. Goel GK, Pokharna RK, Khatri PC, Senger GS, Joshi A, Khatri M, et al. Prevalence of celiac disease in first-degree siblings of celiac disease patients. *Indian J Gastroenterol*. 2007;26:46.
11. Chomeili B, Aminzadeh M, Hardani AK, Fathizadeh P, Chomeili P, Azaran A. Prevalence of celiac disease in siblings of Iranian patients with celiac disease. *Arq Gastroenterol*. 2011;48:131-5. <https://doi.org/10.1590/S0004-28032011000200009>
12. Bardella MT, Elli L, Velio P, Fredella C, Prampolini L, Cesana B. Silent celiac disease is frequent in the siblings of newly diagnosed celiac patients. *Digestion*. 2007;75:182-7. <https://doi.org/10.1159/000107979>
13. Bonamico M, Ferri M, Mariani P, Nenna R, Thanasi E,

- Luparia RP, et al. Serologic and genetic markers of celiac disease: a sequential study in the screening of first degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42:150-4. <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000189337.08139.83>
14. Kagnoff MF. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. *J Clin Invest.* 2007;117:41-9. <https://doi.org/10.1172/JCI30253>
15. Ludvigsson JF, Green PH. Clinical management of coeliac disease. *J Intern Med.* 2011;269:560-71. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2011.02379.x>
16. Kuloğlu Z, Doğanç T, Kansu A, Demirçeken F, Duman M, Tutkak H, et al. HLA types in Turkish children with celiac disease. *Turk J Pediatr.* 2008;50:515-20.
17. Megiorni F, Mora B, Bonamico M, Barbato M, Montuori M, Viola F, et al. HLA-DQ and susceptibility to celiac disease: evidence for gender differences and parent-of-origin effects. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:997-1003. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01716.x>
18. Vargas Pérez ML, Melero Ruiz J, Fernández de Mera J, González Roiz C, Catalina Fernández I, Romero Albillos A. Serological and genetic markers in the diagnosis and follow-up of coeliac disease. *An Pediatr (Barc).* 2005;62:412-9. <https://doi.org/10.1157/13074614>
19. Tüysüz B, Dursun A, Kutlu T, Sökücü S, Cine N, Süoğlu O, et al. HLA-DQ alleles in patients with celiac disease in Turkey. *Tissue Antigens.* 2001;57:540-2. <https://doi.org/10.1034/j.1399-0039.2001.057006540.x>
20. Murray JA, Moore SB, Van Dyke CT, Lahr BD, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, et al. HLA DQ gene dosage and risk and severity of celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:1406-12. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.08.013>

Aydın ili bir merkez ilkokulda göz tarama sonuçları

Results of eye screening in a primary school in the city center of Aydın

Belgin YILDIRIM¹, Filiz ADANA¹, Nükhet KIRAĞ¹, Duygu YEŞİLFİDAN¹, Osman KAPLAN²

¹Adnan Menderes Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

²Aydın Atatürk Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları, Aydın, Türkiye

ÖZ

Amaç: Araştırma Aydın il merkezindeki bir ilkokulda öğrenimine devam eden öğrencilerin göz sağlığı özelliklerini belirlemek amacı ile tanımlayıcı olarak gerçekleştirilmiştir.

Yöntem: Araştırma verileri Aydın il merkezindeki bir ilkokulda 2015-2016 öğretim yılı güz ve bahar dönemlerinde toplanmıştır. Araştırmanın evrenini 2583 öğrenci oluşturmuştur. Çalışmanın yapıldığı günlerde okula devam etmeyen ve raporlu olan öğrenciler nedeniyle araştırmanın tamamına ulaşılamamıştır. Araştırmanın örneklemini 2531 öğrenci oluşturmuştur. Veri toplama sürecinde araştırmacılar tarafından geliştirilen “Sosyodemografik Özellikler Veri Formu”, “Kırma Kusuru Değerlendirme Formu”, “Şaşılık Değerlendirme Formu” ve “Renk Körlüğü Değerlendirme Formu” kullanılmıştır. Verilerin analizinde SPSS 15.0 paket programı kullanılarak yüzdelik, aritmetik ortalama ve ki kare ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Araştırmada öğrencilerin 49'u kız, %51'i erkektir. Öğrencilerin %10,9'u ana sınıf, %19,8'i 1. sınıf, %16'sı 2. sınıf, %32,8'i 3. sınıf, %20,5'i 4. sınıftır. Öğrencilerin yaş ortalaması 7,9±1,42 (range: 4-11)'dir. Çalışmaya katılan öğrencilerin %9,1'inde kırma kusuru, %3,3'ünde şaşılık, %3'ünde renk körlüğü şüphesinin olduğu saptanmıştır. Çalışmaya katılan öğrencilerin %0,7'si objeye bakarken her zaman gözlerini kıstığını, %1,1'i tahtaya ve televizyona bakarken her zaman zorluk çektiğini belirtirken, %9,5'inin gözlük kullandığı belirlenmiştir. Araştırmadaki öğrencilerin %65,5'i kitap okurken, ödevlerini yaparken görme ile ilgili zorluk çekmediklerini belirtmişlerdir. Öğrencilerin yaşı arttıkça görme kusurlarının da arttığı belirlenmiştir. Renk körlüğü, kırma kusuru ile sınıf düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark bulunurken (p<0,05), şaşılık arasında belirlenmemiştir (p>0,05). Cinsiyet ile renk körlüğü arasında istatistiksel olarak fark saptanmıştır (p<0,05).

Sonuç: Araştırma sonuçlarına göre, ilkokulda öğrenimine devam eden öğrencilerde görme kırma kusuru, renk körlüğü, şaşılık gibi göz sorunları açısından şüpheli olan öğrenciler erken dönemde saptanabilir ve ilgili birimlere yönlendirilebilir.

Anahtar kelimeler: Hemşire, öğrenci, şaşılık, renk körlüğü, kırma kusuru

ABSTRACT

Objective: This is a descriptive study conducted to identify visual impairments or eye conditions in students attending a primary school at the city center of Aydın.

Methods: Study data were collected in a primary school at the city center of Aydın in the autumn and spring semesters of the academic year of 2015-2016. The population of the study consisted of 2583 students. As there were students who were absent during the days of the study was conducted, we could not access to the entire population. The study sample consisted of 2531 students. For data collection, “Socio-demographic Characteristics Data Form”, “Refractive Error Evaluation Form”, “Crossed-Eyes Evaluation Form” and “Colour Blindness Evaluation Form” developed by the researchers were used. Data were analysed using the SPSS 15.0 Statistical Software Package Program and evaluated with percentage, arithmetic mean and chi square tests.

Results: In this research, 49% of the students were female and 51% of them were male. The students were in pre-school period (10.9%), 1st grade (19.8%), 2nd grade (16.2%), 3rd grade (32.8%), and 4th grade (20.5%). The mean age of the students was 7.9±1.42 (range 4-11) years, while 9.1% of the students had a refractive error, 3.3% had strabismus (crossed-eyes), 3% of them had suspect colour blindness. A small number (0.7%) of the students indicated that they were always squinting their eyes when looking at objects, and 1.1% of them always experienced visual problems when looking at the blackboard, and television. Besides, 9.5% of them used prescription glasses and 77.8% of them had no trouble seeing the whiteboard in the class. Still 65.5% of the students reported that they had no visual problem when they read or did their homework. It was found that as students' ages increased, the percentage of visual impairments among them also increased. There was a statistically significant difference between school years (grades) for colour blindness and refractive error (p<0.05) but no such difference was found for strabismus (p>0.05). There was a statistically significant relationship between the gender of students and colour blindness (p<0.05).

Conclusion: according to the results of this study, primary school students with suspect visual impairments such as refractive error, colour blindness and crossed eyes may be detected at an early stage, and referred to the relevant units.

Keywords: Nurse, students, crossed eyes, colour blindness, refractive error

Alındığı tarih: 17.03.2018

Kabul tarihi: 07.05.2018

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Belgin Yıldırım,
Adnan Menderes Üniversitesi Hemşirelik
Fakültesi, Aydın - Türkiye
e-mail: byildirim@adu.edu.tr

GİRİŞ

Okullarda yapılan sağlık uygulamalarının amacı, toplum içerisinde yer alan okul dönemindeki tüm bireylerin optimal düzeyde bedensel, ruhsal ve sosyal sağlığını korumak, sürdürmek ve geliştirmektir. Böylelikle okul dönemindeki tüm bireylerin, dolayısıyla toplumun sağlık durumunu geliştirmektir ⁽¹⁾. Okul sağlığı hemşiresi çocuk ve gençlerin ve aynı zamanda okul toplumunun sağlığının korunması, sürdürülmesi ve geliştirilmesinden sorumlu olduğundan dolayı, okul içerisinde oluşabilecek sağlık sorunlarının belirlenmesi ve giderilmesinde kilit insan gücüdür ^(2,3). Bu nedenle okullarda yapılan sağlık uygulamaları, okula ilk girişte ve okul dönemi boyunca rutin sağlık taramalarının yapılması, var olan sağlık durumlarının incelenmesi, bazı hastalıkların erken dönemde fark edilip ve tanı konulması, tedavi olanaklarından yararlanması, dolayısıyla gelecekteki sağlıklı toplumun temelinin atılmasında önemli bir rol oynamaktadır ⁽⁴⁾.

Öğrenim yaşamı boyunca en çok önemsenmesi gereken organlardan biri gözdür. Görme ise insan algısının en önemli öğelerinden biridir. Okul yaşamı boyunca gözler çok yorulmakta, her geçen yıl görme bozukluğu olguları artmaktadır. Çocukluk döneminde herhangi bir nedenden dolayı görmede azalma ambliyopiye neden olmaktadır. Bu bilgiden yola çıkarak çocukluk dönemindeki göz taramaları görmeyi etkileyebilecek hastalıkların ortaya çıkarılması açısından oldukça önemlidir. Çünkü 8-9 yaşına kadar olan dönemde ambliyopi tedavisi oldukça etkilidir ⁽⁵⁾.

Görme bozuklukları çocukluk döneminde en fazla görülen dördüncü sağlık sorunudur ve göz taramaları bu sağlık sorununun saptanması için en uygun yöntemlerden biridir ⁽⁶⁾. Ambliyopi ise algıda ve binoküler görmede azalmaya, okul başarısında ise düşmeye neden olabilmektedir ⁽⁵⁾. Göz sağlık taramaları okul yaşamının her aşamasında önemli olmasına karşın 10 yaş altı bireyler için ayrı bir önem taşımaktadır. Bu nedenle göz sağlık kontrollerinin ve taramaların özellikle 4-6 yaş grubunda ve yıl içerisinde aralıklı olarak tekrarlanması önerilmektedir ⁽⁷⁾.

Buradan yola çıkarak bu çalışmadaki amacımız,

Aydın il merkezindeki bir ilkokulda öğrenimine devam eden öğrencilerin göz sağlık özelliklerini belirlemektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırmanın Tipi

Araştırma, Aydın il merkezindeki bir ilkokulda öğrenimine devam eden öğrencilerin göz sağlık özelliklerini belirlemek amacı ile kesitsel olarak gerçekleştirilmiştir.

Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman

Araştırma verileri Aydın il merkezindeki bir ilkokulda 2015-2016 öğretim yılı güz ve bahar dönemlerinde toplanmıştır. Araştırmanın yapıldığı okulda 1.271 kız, 1.312 erkek toplamda 2.583 öğrenci öğrenim görmekte idi.

Evren Örneklem

Araştırmanın evrenini 2.583 öğrenci oluşturmuştur. Çalışmanın yapıldığı günlerde okula devam etmeyen, raporlu olan öğrenciler nedeniyle araştırmanın tamamına ulaşamamıştır. Araştırmanın örneklemi 2.531 öğrenci oluşturmuştur.

Araştırmaya Alınma Kriterleri

Ailelerin ve öğrencilerin taramayı ve anket uygulamasını kabul etmesi ve istekli olması araştırmaya alınma kriteri olarak belirlenmiştir.

Araştırmada Kullanılan Veri Toplama Araçları

Veri toplama sürecinde “Kırma Kusuru Değerlendirme Formu”, “Şaşılık Değerlendirme Formu”, “Renk Körlüğü Değerlendirme Formu”, “Sosyodemografik Özellikler Veri Formu” kullanılmıştır.

Kırma Kusurları Değerlendirme Formu:

Görme kusurlarının tarama testi yapılarak sonuçların var yok olarak kaydedildiği formdur. Snellen (Okuma yazma bilenlerde) ve Snellen E (Okuma-yazma bilmeyenlerde) kartları kullanılarak görme keskinliğinin değerlendirildiği formdur ^(4,9,10).

Renk Körlüğü Değerlendirme Formu: İshihara testi sonuçlarına göre renk körlüğünün var ya da yok olarak kaydedildiği formdur. İshihara testi normal görenler, kırmızı ya da yeşil rengi ayırt edemeyenler ve tüm renkleri göremeyenleri ayırt etmektedir ^(4,9,10).

Şaşılık Değerlendirme Formu: Şaşılık durumunun saptanması için ve “Açma Kapama Testi” sonuçlarının raporlandığı formdur. “Açma Kapama Testi” tarama sırasında kapatılan göz açıldıktan sonra gözde fiksasyonun olup olmadığı, eğer var ise yönünün içe, dışa, yukarı, aşağı olarak kaydedilmesidir ^(4,9,10).

Sosyodemografik Özellikler Veri Formu: Araştırmacılar tarafından konu ile ilgili literatür incelenerek 11 sorudan oluşan formdur. Bu formda, öğrencilerin sınıfı, yaşı, cinsiyeti, anne ve baba eğitim düzeyleri, anne ve babanın çalışma durumları, “Bir objeye yakından bakarken gözlerinizi kısma gereksinimi hisseder misiniz?” (kitap, dergi vb. okurken, bilgisayar ekranına bakarken vb.), “Tahtaya bakarken, televizyon izlerken, vb. görmede güçlük çeker misiniz?”, “Gözlük kullanıyor musunuz?”, “Kitap okuma, ödev yapma yazı yazma vb. sonrası göz yorgunluğu ne derece hissedersiniz?” vb. gibi soruların yer aldığı formdur.

Şüpheli olgular okul idaresine bildirilerek göz hekimi muayenesine yönlendirilmiştir.

Tarama programı öncesi araştırmacılar ilgili tarama testlerinin uygulanışına ilişkin göz uzmanı bir hekimden bilgi ve eğitim almıştır. Eğitim sonrası araştırmacılar göz hekiminin kontrolünde araştırma kapsamı dışındaki bir okulda yaklaşık 15 öğrenci ile çalışmanın ön uygulamasını yapmıştır. Tarama testlerin değerlendirilmesine ilişkin bilgi ve beceri kazanıldıktan sonra araştırmacılar araştırmanın yürütüldüğü okula giderek araştırmacılar araştırmanın yürütüldüğü okula giderek çalışmanın amacı, anket formu ve uygulanacak tarama testleri hakkında bilgi vermiştir ^(6,8,9).

Araştırmanın Etik Yönü

Araştırmaya başlamadan önce Aydın Milli Eğitim Müdürlüğünden, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan, öğrencilerden ve velilerden gerekli izinler alınmıştır.

Bu çalışma, Adnan Menderes Üniversitesi I. Sağlık Bilimleri Kongresi (29 Haziran-01 Temmuz 2017) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Araştırmanın İstatistiksel Değerlendirilmesi

Elde edilen veriler SPSS 15 (PASW Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile Windows XP bilgisayar programı ortamında değerlendirilmiş, verilerin değerlendirilmesinde temel istatistiksel analizler ve ki-kare testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Tablo 1. Öğrencilerin demografik özelliklerinin dağılımı.

	n	%
Cinsiyet		
Kız	1239	49
Erkek	1292	51
Yaş ort	7,9±1,42 (range: 4-11)	
Sınıf		
Ana sınıf	275	10,9
1. Sınıf	500	19,8
2. Sınıf	409	16,0
3. Sınıf	829	32,8
4. Sınıf	518	20,5
Anne Eğitim		
Okuryazar değil-okuryazar	70	2,8
İlkokul	235	9,3
Ortaokul	279	11
Lise	649	25,6
Ön Lisans	425	16,8
Lisans	860	34
Lisans Üstü	13	0,5
Baba Eğitim		
Okuryazar değil-okuryazar	55	2,2
İlkokul	153	6
Ortaokul	239	9,5
Lise	613	24,2
Ön Lisans	497	19,6
Lisans	961	38
Lisans Üstü	13	0,5
Anne Meslek		
Çalışmıyor	1411	55,7
İşçi	266	10,5
Memur	713	28,2
Serbest meslek	133	5,3
Emekli	8	0,3
Baba Meslek		
Çalışmıyor	37	1,5
İşçi	698	27,6
Memur	1146	45,2
Serbest meslek	623	24,6
Emekli	27	1,1
Toplam	2531	100

Araştırmaya katılan öğrencilerin %49'u kız, %51'i erkekti ve yaş ortalamaları $7,9 \pm 1,4$ (range: 4-11)'ti. Öğrencilerin %10,9'u ana sınıf, %19,8'i 1. sınıf, %16'sı 2. sınıf, %32,8'i 3. sınıf ve %20,5'i 4. sınıftı. Öğrencilerin %25,6'sı annesinin lise, %38'i babasının lisans mezunu olduğunu, %98,5'i babasının çalıştığını ve %45,2'si babasının memur olduğunu belirtirken, %55,7'si annesinin çalışmadığını belirtmiştir.

Tablo 2. Öğrencilerin görme sorunları ile ilgili durum dağılımları.

	n	%
Kırma Kusuru		
Var	230	9,1
Yok	2301	90,9
Şaşılık		
Var	83	3,3
Yok	2448	96,7
Renk Körlüğü		
Var	77	3
Yok	2454	97
Toplam	2531	100

Çalışmaya katılan öğrencilerin %9,1'inde kırma kusuru, %3,3'ünde şaşılık, %3'ünde renk körlüğü şüphesinin olduğu saptanmıştır.

Tablo 3. Öğrencilerin göz tarama sonuçları.

	n	%
Objeye Yakın Gözünü Kısmı		
Evet, her zaman	20	0,7
Ara sıra	220	8,7
Nadiren	295	11,7
Hiç Kısmam	1996	78,9
Tahtaya ve Televizyona Bakarken Yaşanan Güçlük		
Her zaman	27	1,1
Ara sıra	198	7,8
Nadiren	338	13,4
Hiç	1968	77,8
Gözlük Kullanma Durumu		
Hayır	2290	90,5
1-6 ay	44	1,7
7-12 ay	37	1,5
13-18 ay	28	1,1
19-24 ay	31	1,2
25 ay ve üstü	101	4
Kitap Okurken ve Ödev Yaparken Zorluk		
Her zaman	38	1,5
Ara sıra	315	12,4
Nadiren	518	20,5
Hiç	1658	65,5
Toplam	2531	100

Çalışmaya katılan öğrencilerin %0,7'si objeye bakarken her zaman gözlerini kısıtığını, %1,1'i tahtaya ve televizyona bakarken her zaman zorluk çektiğini belirtirken, %9,5'inin gözlük kullandığı belirlenmiştir.

Araştırmadaki öğrencilerin %1,5'i kitap okurken, ödevlerini yaparken görme ile ilgili zorluk çektiğini belirtirken, %65,5'i kitap okurken, ödevlerini yaparken görme ile ilgili hiç zorluk çekmediklerini dile getirmiştir.

Öğrencilerin yaşı arttıkça görme kusurlarının da arttığı belirlenmiştir. Renk körlüğü, kırma kusuru ile sınıf düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark bulunurken ($p < 0,05$), şaşılık arasında belirlenmemiştir ($p > 0,05$). Renk körlüğü erkek öğrencilerde kız öğrencilere göre daha fazla saptanmıştır ($p < 0,05$).

Öğrencilerin anne ve baba eğitim durumları, anne ve baba çalışma durumları ile renk körlüğü, kırma kusurları ve şaşılık arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Öğrencilerin objeye yakından bakarken gözlerini kısınlarda ve tahtaya ve televizyona bakarken güçlükle yaşayanlarda kırma kusuru, şaşılık ve renk körlüğü, gözlük kullananlarda kırma kusuru ve şaşılık, kitap okurken ve ödev yaparken zorluk yaşayanlarda kırma kusurunun daha fazla olduğu bulunmuştur ($p < 0,05$).

TARTIŞMA

Okul dönemindeki bireylerde görme ile ilgili sorunlara sık rastlanmanın yanında görme sorunlarının bireylerin okul başarılarını da olumsuz yönde etkilediği görülmektedir. Okul çağı çocuklarında görülebilen önemli göz sorunlarından bazıları, kırma kusuru, ambliyopi, şaşılık ve renk körlüğüdür. Bu sorunlar arasında en sık görülen görme sorunu ise kırma kusurlarıdır^(4,8).

Tarama sonuçlarına göre çalışmaya katılan öğrencilerde kırma kusuru açısından şüpheli olgunun görülme oranı %9,1 (n:230) olarak belirlenmiştir. İlköğretim döneminde kırma kusuru ile ilgili yapılan ulusal çalışmaların sonuçları incelendiğinde, Kırış ve Temel'in⁽⁹⁾ 650 öğrenci ile yapmış oldukları çalışmada, öğrencilerin %8'inde (50), Kalyoncu ve

Tablo 4. Öğrencilerin görmeye ilişkin sorunları ile kitap okurken ve ödev yaparken zorluk durumlarının karşılaştırılması.

Görme Sorunları		Kitap okurken ve ödev yaparken zorluk			Test ve Anlamlılık
		Var	Yok	Toplam	
Kırma Kusuru	Var	101 (%11,6)	770 (%88,4)	871 (%100)	$\chi^2=10,055$ $p=0,000$
	Yok	129 (%7,2)	1529 (92,2)	1658 (%100)	
Şaşılık	Var	32 (%3,7)	839 (%96,3)	871 (%100)	$\chi^2=0,643$ $p=0,067$
	Yok	51 (%3,1)	1607 (%96,7)	1658 (%100)	
Renk Körlüğü	Var	31 (%3,6)	840 (%96,4)	871 (%100)	$\chi^2=1,191$ $p=0,052$
	Yok	46 (%2,8)	1612 (%97,2)	1658 (%100)	

Tablo 5. Öğrencilerin görmeye ilişkin sorunları ile objeye yakın bakarken gözünü kısma durumlarının karşılaştırılması.

Görme Sorunları		Objeye yakın bakarken gözünü kısma			Test ve Anlamlılık
		Var	Yok	Toplam	
Kırma Kusuru	Var	73 (%13,6)	462 (%86,4)	535 (%100)	$\chi^2=16,994$ $p=0,000$
	Yok	157 (%7,9)	1837 (92,1)	1994 (%100)	
Şaşılık	Var	27 (%5)	508 (%95)	535 (%100)	$\chi^2=6,658$ $p=0,005$
	Yok	56 (%2,8)	1938 (%97,2)	1994 (%100)	
Renk Körlüğü	Var	28 (%5,2)	507 (%94,8)	535 (%100)	$\chi^2=11,014$ $p=0,001$
	Yok	49 (%2,5)	1945 (%97,5)	1994 (%100)	

Tablo 6. Öğrencilerin görmeye ilişkin sorunları ile tahtaya ve televizyona bakarken yaşanan güçlük durumlarının karşılaştırılması.

Görme Sorunları		Tahtaya ve televizyona bakarken yaşanan güçlük			Test ve Anlamlılık
		Var	Yok	Toplam	
Kırma Kusuru	Var	99 (%17,6)	464 (%82,4)	563 (%100)	$\chi^2=63,278$ $p=0,000$
	Yok	131 (%6,7)	1837 (93,3)	1968 (%100)	
Şaşılık	Var	27 (%4,8)	536 (%95,2)	563 (%100)	$\chi^2=5,249$ $p=0,009$
	Yok	56 (%2,8)	1912 (%97,2)	1968 (%100)	
Renk Körlüğü	Var	26 (%4,6)	537 (%95,4)	563 (%100)	$\chi^2=6,096$ $p=0,006$
	Yok	51 (%2,6)	1917 (%97,4)	1968 (%100)	

ark.'nın ⁽¹⁰⁾ 1045 öğrenci ile yapmış oldukları çalışmada, öğrencilerin %10,5'inde (147), Ceylan ve Turan'ın ⁽¹¹⁾ 1071 öğrenci ile yaptıkları araştırmalarında, öğrencilerin %12,4'ünde (133), Işıklı ve Kalyoncu'nun ⁽⁴⁾ 2635 öğrenci ile yaptıkları çalışmada, öğrencilerin %8,3'ünde (218) kırma kusuru şüpheli olgularını belirlemişlerdir.

Uluslararası yapılan çalışmaların sonuçları incelendiğinde, Okoye, Umeh, Ezepue ⁽¹²⁾ 6-16 yaş arasında 2.092 çocuk ile yapmış oldukları çalışmalarında çocukların %11,01'inde, Qamar ⁽¹³⁾ 38575 ilköğretim öğrencisi ile yaptığı çalışmada öğrencilerin %5,4'ünde (2069) oranında kırma, Preslan ve Novak ⁽¹⁴⁾ 285 öğrenci ile yapmış oldukları çalışmada,

öğrencilerin %7,4'ünde kırma kusuru şüpheli olgularını saptamışlardır. Çalışmamızda bulunan kırma kusuru şüpheli olgusunun yapılan çalışmalarla benzer olmasında çalışmaların okul dönemindeki çocuklarda yapılmış olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Tarama sonuçlarına göre çalışmaya katılan öğrencilerde şaşılık açısından şüpheli olgu görülme oranı %3,3 (83) olarak belirlenmiştir. Ülkemizde yapılan diğer çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde, Kırış ve Temel'in ⁽⁹⁾ yapmış olduğu çalışmada, %4,5 (29) oranında, Cumurcu ve ark.'nın ⁽¹⁵⁾ yapmış olduğu çalışmada, %3,02 (20) oranında, Kalyoncu ve ark.'nın ⁽¹⁰⁾ %3,3 (47) oranında, Işıklı ve Kalyoncu'nun

⁽⁴⁾ %1,3 (34) oranında şaşılık açısından şüpheli olgu belirlenmiştir. Türkiye’de yapılmış diğer çalışma sonuçlarıyla bulgularımızın örtüştüğü görülmektedir. Okullarda şaşılık sorununa benzer tarama testlerinin kullanılması ve yaş grubunun benzer olması bu sonuç üzerinde etkili olabilir.

Uluslararası yapılan çalışmaların sonuçları incelendiğinde, Khandekar ve Abdu-Helmi ⁽¹⁶⁾ %0,5, Kvarnström ve ark. ⁽¹⁷⁾ %3,1, Preslan ve Novak’ın ⁽¹⁴⁾ %3,2 oranında öğrencilerde şaşılık açısından şüpheli olgu saptamışlardır. Farklı ülkelerde şaşılık şüpheli olgu sayısındaki sonuçlarındaki benzerlik ve farklılığın toplumların genetik yapısının farklı olması, sağlık hizmetlerinden aynı düzeyde yararlanılmamasının tarama sonuçları üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmanın sonuçlarına göre, araştırmaya katılan öğrencilerde renk körlüğü açısından şüpheli olgu görülme oranı %3 (77) olarak belirlenmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalar incelendiğinde, Kırağ ve Temel ⁽⁹⁾ öğrencilerin %3,2’sinde, Işıklı ve Kalyoncu ⁽⁴⁾ %2,9’unda, Yaramış ve Karataş ⁽¹⁸⁾ %4,6’sında renk görme bozukluğu şüpheli olgu belirledikleri görülmüştür. Uluslararası yapılan çalışmaların sonuçları incelendiğinde, Modarres ve ark. ⁽¹⁹⁾ %8,18’inde (93), kız öğrencilerin %0,43’ünde (4), Horace ⁽²⁰⁾ erkek öğrencilerin %6,2’sinde, kız öğrencilerin %0,55’inde renk körlüğü olduğunu belirlemişlerdir. Türkiye’de yapılmış çalışma sonuçlarıyla bulgularımızın örtüştüğü belirlenirken, farklı ülkelerde yapılan araştırmalarla olan farklılığın toplum özelliklerinin farklı olması ve sağlık hizmetlerinden yararlanma düzeylerinin eşit olmamasının tarama sonuçları üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir.

Araştırmada öğrencilerin yaşı arttıkça görme kusurlarının da arttığı belirlenmiştir. Ayrıca çalışmada görme kusuru ile sınıf düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Yaramış ve Karataş’ın ⁽¹⁸⁾ yapmış oldukları çalışmada, öğrencilerinin %31,4’ünde, 12 ve üzeri yaş grubu öğrencilerinin %38,7’sinde görme kusurunun olduğu belirlemişlerdir. Yaş ilerledikçe görme kusurlarının da arttığını bildirmişlerdir. Işıklı ve Kalyoncu’nun ⁽⁴⁾ yapmış oldukları çalışmada, görme kusuru kuşkusuz ile yaş arasında bir ilişki gözlemlenememiştir. Araştırma

bulgularımız Yaramış ve Karataş’ın çalışma bulgularıyla paralellik gösterirken, Işıklı ve Kalyoncu’nun yaptığı araştırma sonuçlarıyla farklılık göstermektedir. Işıklı ve Kalyoncu’nun yaptığı araştırmada, öğrenci yaş aralığı 6-16 yaş arasında iken, bizim araştırmamızda, 4-11 yaş aralığında olmasının ve bölgesel farklılıkların sonuçları etkilemiş olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmada cinsiyet ile renk körlüğü arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Yaramış ve Karataş’ın ⁽¹⁸⁾ yapmış oldukları çalışmada, kız öğrencilerde %2, erkek öğrencilerde %7 oranında renk körlüğü belirlenmiştir. Modarres ve ark.’nın ⁽¹⁹⁾ yapmış oldukları çalışmada, araştırmaya katılan erkek öğrencilerin %8,18’inde (93), kız öğrencilerin %0,43’ünde (4) renk görme bozukluğu olduğunu saptanmıştır. Horace ⁽²⁰⁾ yapmış olduğu çalışmada, araştırmaya katılan erkek öğrencilerin %6,2’sinde, kız öğrencilerin %0,55’inde renk görme bozukluğu olduğunu belirlemiştir. Araştırma bulgularımızın literatürle paralellik gösterdiği görülmektedir. Yapılan çalışmalarda, renk körlüğünün erkeklerde kızlara göre daha fazla olduğu bildirilmektedir. Cinsiyetin renk körlüğü üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmada renk körlüğü ile sınıf düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark belirlenmiştir ($p<0,05$). Eğitim ve araştırma bölgemizde saptadığımız sorunlar okul sağlığı hizmetleri kapsamında göz taramalarının önemini ortaya koymaktadır. Okul sağlığı çalışmalarının ve izlemelerinin sürekli olması, kontrollerinin yapılması gerekmektedir. Renk körlüğü şüphesi olan çocukların ilgili birimlere yönlendirilmesi önemlidir.

Araştırmada şaşılık ile sınıf düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark belirlenememiştir ($p>0,05$). Görme ile ilgili sorunlar, şaşılığın ciddi sonucu olmakla birlikte, şaşılıktaki tek sorun değildir. Şaşılık akademik performans üzerinde önemli derece de etkili olmasa bile, adolesan dönemde psikolojik sorunlara neden olabileceği bildirilmektedir ^(6,18,21-23).

Öğrencilerin görmeye ilişkin aktivitelerinin kırma kusuru, şaşılık ve renk körlüğü sorunlarından olumsuz etkilendiği ve bu aktiviteleri yaparken zorlandıkları düşünülmüştür.

Araştırma yaptığımız grubun yaş özelliğinden dolayı genetik yatkınlık (anne ya da baba da görme kusuru varlığı) sorgulanamamıştır. Araştırma öğrenci bildirimleri, tarama sonuçları ile sınırlıdır.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Araştırma sonuçlarına göre, ilkokulda öğrenimine devam eden öğrencilerde görme kırma kusuru, renk körlüğü, şaşılık gibi göz sorunları saptanmıştır. Önlenabilir körlük nedenleri çocuklarda görme azlığına yol açan hastalıkların başında yer almaktadır. Ülkemizde lisans, okul sağlığı hemşireliği yüksek lisans, halk sağlığı hemşireliği yüksek lisans mezunu ve okul hemşiresi sertifikasına sahip hemşirelerin okullarda istihdam edilmesi, tarama programları ile okul çağı çocuklarının görme sorunlarının erken dönemde belirlenebilmesine yardım sağlayacağı düşünülmektedir. İlkokul çağı çocuklarında göz sorunlarının olması konunun bir halk sağlığı sorunu olarak ele alınması öğretmenlerin, ebeveynlerin bilgilendirilmesi ve bilinçlendirilmesi önerilebilir. Ayrıca ilkokuldaki çocuklarda başarılı çalışmalar yapılarak çözümünde gelişmiş ülkelerin standartlarına ulaşabiliriz.

KAYNAKLAR

1. Akış N, Aydın N, Aksu H. Bursa ili Orhangazi ilçesi merkez ilköğretim okullarında öğrencilerin sağlık durumlarının değerlendirilmesi. Sağlık ve Toplum Dergisi. 2003;13(3):42-5.
2. Bulduk S, Erdoğan S. Okul sağlığı ekibinin nitelik ve hizmet kapsamının geliştirilmesi. Klinik Çocuk Forumu Dergisi. 2005; Eylül-Ekim: 57-66.
3. Council of School Health, Role of The School Nurse in Providing School Health Services. Pediatrics. 2016;137(6):1-8.
4. Işıklı B, Kalyoncu C. Eskişehir kırsal ilköğretim öğrencilerinde görme kusurları. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi. 2007;16(17):95-9.
5. Kabataş EU, Kabataş N, Yabanoğlu N. Rize devlet hastanesi göz polikliniğine başvuran 6 -15 yaş arası çocuklarda kırma kusurlarının biyometrik değerler ile ilişkisi. Ortadoğu Tıp Dergisi. 2013;5(1):25-8.
6. Ergin A. Kırıkkale merkezi ilkokul birinci sınıflarda göz taraması sonuçları. T Klin J Med Sci. 2001;21:166-72.
7. Amblyopia, Preferred Practice Pattern. American Academy of Ophthalmology. 2012.
8. Nahçıvan N, Erdoğan S, Çalışkan M. Bir ilköğretim okulunda okul sağlığı hemşireliği uygulamalarının değerlendirilmesi. Hemşirelik Forumu. 2000;3(4):10-6.
9. Kırış N, Temel AB. İlkokul çağı çocuklarda görme taraması ile göz sağlığı sorunlarının belirlenmesi. F.N. Hem. Derg 2016;24(1):10-5. <https://doi.org/10.17672/fnhd.04425>
10. Kalyoncu C, Metintaş S, Balız S, Arıkan İ. Eğitim araştırma bölgesinde ilköğretim öğrencilerinde sağlık düzeyleri ve okul tarama muayeneleri sonuçlarının değerlendirilmesi. TAF Preventive Medicine Bulletin. 2011;10(5):511-8. <https://doi.org/10.5455/pmb.20110323015609>
11. Ceylan SS, Turan T. Bir ilköğretim okulunda okul sağlığı hemşireliği uygulama sonuçlarının değerlendirilmesi. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi. 2009;4(12):35-49.
12. Okoye O, Umeh RE, Ezepe FU. Prevalence of eye diseases among school children in a rural south-eastern Nigerian community. Rural and Remote Health. 2013;1-8.
13. Qamar AR. Eye screening in school children: A rapid way. Pak J Ophthalmol. 2006;22(2):79-82.
14. Preslan MW, Novak A. A balti more vision screening project, phase 2. Ophthalmology. 1998;105(1):150-3. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(98\)91813-9](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(98)91813-9)
15. Cumurcu T, Düz C, Gündüz A, Doğanay S. Malatya ve çevresinde ilköğretim öğrencilerinde kırma kusuru sıklığı ve dağılımı. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2011;18(3):145-8.
16. Khandekar RB, Abdu-Helmi S. Magnitude and determinants of refractive error in Oman school children. Saudi Medical Journal. 2004;25:1388-93.
17. Kvarnström G, Jakobsson P, Lennerstrand G. Visual screening of Swedish children: An ophthalmological evaluation. Acta Ophthalmologica Scandinavica. 2001;79(3):240-4. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0420.2001.790306.x>
18. Yaramış N, Karataş N. Nevşehir il merkezinde ilköğretim çağındaki çocuklarda göz hastalıklarının tespit edilmesinde hemşirenin rolü. Sağlık Bilimleri Dergisi. 2005;14(Ek Sayı: Hemşirelik Özel Sayısı):45-53.
19. Modarres M, Mirsamadi M, Peyman GA. Prevalence of congenital color deficiencies in secondary-school students in Tehran. Int Ophthalmol. 1997;20(4):221-2. <https://doi.org/10.1007/BF00175263>
20. Horace, C. Color vision defects in American school children. The Journal of the American Medical Association 1964;306(22):2415-2526.
21. Öztürk Y, Günay O. Okul çağı çocuklarının özellikleri ve sağlık sorunları. Aile Sağlığı El Kitabı. Erciyes Üniversitesi Yayınevi. Kayseri 1995.
22. İpek F. Çocukluk Döneminde Görme Kusuru Taramaları ve Hemşirenin Rolü [Yüksek Lisans Tezi]. İstanbul: İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 1996.
23. Tezcan S, Altıntaş H, Sancak Ö, Tekin İ, Türel D. ve ark. Sincan I. nolu sağlık ocağına bağlı bulunan ilköğretim okulları 1. sınıf öğrencilerinde kırma kusurları, şaşılık ve ambliyopi prevalansı. Hacettepe Toplum Hekimliği Bülteni 2000;2:21.

Çocuk acil servisine başvuran kritik hasta çocukların izleminde beyin ve somatik bölgesel doku oksijen saturasyonunun kullanımı: İleriye dönük tanımlayıcı bir çalışma

Use of cerebral and somatic regional tissue oxygen saturation in monitoring critically ill children who were admitted to the pediatric emergency department: A prospective descriptive study

Aykut ÇAĞLAR, Anıl ER, Emel ULUSOY, Fatma AKGÜL, Hale ÇİTLENBİK, Durgül YILMAZ, Murat DUMAN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Acil Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Çocuk acil servise başvuran kritik hastaların takibinde kalp tepe atımı, solunum sayısı, arteriyel tansiyon basıncı, nabız oksimetri, idrar çıkışı ve laktat günümüzde kullanılan en önemli takip parametreleridir. Bu çalışmanın amacı, akut solunum yetmezliği ya da şok tablosu ile acil servise başvuran hastalarda beyin ve splanjnik bölgesel doku oksijenizasyonunun (rSO_2) takibinin rutin takip sistemlerine bir üstünlüğü olup olmadığını araştırmaktır.

Yöntem: Çocuk acil kliniğine Mayıs 2014-Mart 2016 tarihleri arasında başvuran, akut solunum yetmezliği ya da şok tablosunda olan hastalar prospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların, rutin takip parametrelerine (solunum sayısı, kalp tepe atımı, nabız oksimetri, arteriyel tansiyon basıncı) ek olarak, NIRS monitörü (INVOS 510°C serebral/somatik oksimetre Covidien, Mansfield, MA, USA) ile beyin ve splanjnik rSO_2 değerleri kaydedildi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası değerleri Wilcoxon Signed Rank testi kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya 15 hasta dahil edildi. Hastaların ortanca (ÇAA) yaşı 16,0 (10,0-66,0) ay idi. Solunum sayısı, kalp tepe atımı değerleri tedavi ile anlamlı olarak azalırken (sırasıyla $p=0,02$ ve $p=0,03$), SpO_2 ve $SrSO_2$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı yükselme gösterdi (sırasıyla $p=0,01$ ve $p=0,04$). Beyin rSO_2 değeri ve beyin/splanjnik rSO_2 oranı (BSOO)'nda anlamlı değişiklik görülmedi ($p>0,05$).

Sonuç: Bu çalışmada kritik hastalarda $SrSO_2$ değerinin tedavi sonrası anlamlı olarak artış gösterdiği saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Bölgesel doku oksijen saturasyonu, beyin/somatik rSO_2 oranı, çocuk, kritik hastalık, near infrared spektroskopi

ABSTRACT

Objective: Heart rate, respiratory rate, arterial blood pressure, pulse oximetry, urine output, and lactate level are the most important parameters in the follow-up of the critically ill child who is admitted to the pediatric emergency department. The aim of this study is to determine if there is an advantage of follow-up with cerebral and splanchnic regional tissue saturation (rSO_2) over routine monitoring systems in children who applied to the pediatric emergency department with manifestations of acute respiratory failure or shock.

Method: Children admitted to pediatric emergency department between May 2014 and March 2016 with acute respiratory failure or shock were prospectively included into this study. The cerebral and splanchnic rSO_2 levels were recorded via NIRS monitor (INVOS 510°C cerebral/somatic oximetre Covidien, Mansfield, MA, USA) in addition to conventional monitoring parameters (heart rate, respiratory rate, pulse oximeter, and arterial blood pressure). Pre-, and post-treatment values of the patients were compared with Wilcoxon Signed Rank test. Statistical significance was accepted as $p<0.05$ for all tests.

Results: Fifteen children were included into this study. The median age of the patients was 16.0 (10.0-66.0) months. The respiratory rate and hearth rate decreased significantly ($p=0.02$ and $p=0.03$, respectively) whereas SpO_2 and splanchnic rSO_2 increased ($p=0.01$ and $p=0.04$, respectively). A significant difference was not seen in cerebral rSO_2 and cerebral/splanchnic rSO_2 ratio ($p>0.05$).

Conclusion: In this study, we showed that the splanchnic rSO_2 values in critically ill children increased after the treatment.

Keywords: Regional tissue oxygen saturation, cerebral/splanchnic rSO_2 ratio, child, critical illness, near infrared spectroscopy

Alındığı tarih: 03.05.2018

Kabul tarihi: 29.06.2018

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Aykut Çağlar, İsmet Kaptan Mah, Sezer Doğan Sok. No:11, Konak - 35210 - İzmir - Türkiye
e-mail: aykutcaglar@gmail.com

GİRİŞ

Acil servise başvuran çocuklar stabil durumdan yaşamı tehdit edici duruma kadar birçok şekilde karşımıza çıkabilmektedir. Kardiyopulmoner yetmezlik ya da arrest gelişen hastaların ortak noktası, akut solunum yetmezliği (ASY) ya da şok tablosunun erken dönemde tanınamaması ve ilk tedavide gecikme olmasıdır ⁽¹⁾. Gerek ASY gerekse de şok tablosunda temel patoloji, dokunun gereksinimi olan oksijen ve diğer metabolitlerin sağlanamamasıdır. Bu nedenle günümüzde kritik hastadaki tedavi stratejileri dokuya oksijen sunumunu arttırmak üzerine yoğunlaşmaktadır. Bu hastaların acile ilk geldiği andan itibaren yakın takibi, hem tanı hem de tedavi yanıtını değerlendirmede oldukça önemlidir. Kalp tepe atımı, solunum sayısı, tansiyon basıncı, nabız oksimetri (SpO_2) idrar çıkışı, santral venöz basınç, miks venöz oksijen saturasyonu ve laktat günümüzde kullanılan en önemli takip parametreleridir ⁽²⁾.

Yakın kızılötesi spektroskopisi (Near infrared spektroskopisi: NIRS) cihazı, günümüzde beyin doku oksijenizasyonu ve somatik doku oksijenizasyonunu gösterebilen ve yatak başında non-invaziv olarak kullanılabilen bir cihazdır. Çalışma prensibi her ne kadar nabız oksimetre cihazlarına benzese de aralarındaki temel fark NIRS cihazının nabız oksimetrenin aksine pulsasyon gösteren bir dokuya gereksinim duymamasıdır. Cilde yapıştırılan bir sensör aracılığı ile kızıl ötesi ışınların, 2-3 cm derinlikteki dokuda, oksihemoglobin, deoksihemoglobin ve sitokrom aa3 gibi kromoforlar tarafından absorpsiyon miktarları ölçülür ve bölgesel doku oksijenizasyon (rSO_2) değeri Beer Lambert yasasına göre hesaplanır. Bu değer, ölçüm yapılan dokudaki arteriyel, venöz ve kapiller oksijenizasyonu yansıtmaktadır ⁽³⁾. Beyin rSO_2 (BrSO_2) günümüzde özellikle kardiyovasküler cerrahi ameliyatlari sırasında sık olarak kullanılmasına rağmen, kardiyopulmoner canlandırma, post kardiyak arrest bakım, şok, kompartman sendromu, nekrotizan enterokolit gibi birçok alanda çalışmalar devam etmektedir ⁽⁴⁾. Kritik hastalarda kompensasyon mekanizmaları nedeni ile beyin perfüzyonu korunmakta ve mezenter perfüzyonu daha önce bozulmaktadır. Bu çalışmanın amacı, ASY ya da şok tablosu ile acil servise başvuran

hastalarda beyin ve mezenter NIRS monitörizasyonunun, klinik tabloyu tanımlama ve tedavi etkinliğini değerlendirmedeki yerini ortaya koymak ve SrSO_2 ve BrSO_2 takibinin rutin takip sistemlerine bir üstünlüğü olup olmadığını araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Mayıs 2014-Mart 2016 tarihleri arasında Çocuk Acil Kliniğine akut solunum yetmezliği ya da şok tablosunda başvuran, 1 ay-18 yaş arası hastalar dâhil edildi. Akut solunum yetmezliği olarak solunum eforunda artma, solunum seslerinde azalma, oda havasında siyanoz, hırıltılı solunum, apne, kaslarda hipotoni ya da bilinç değişikliği gibi klinik bulgulara ilave olarak kan gazında CO_2 retansiyonu ya da hipoksi varlığı kabul edildi ⁽⁵⁾. Dokuya oksijen sunumunun azaldığını gösteren klinik ve laboratuvar ölçütleri ile şok tanısı kondu ⁽⁵⁾. Siyanotik konjenital kalp hastalığı, kronik solunum yetmezliği gibi kronik hipoksiye neden olabilen hastalıklar çalışmaya alınmadı. Hastalar Acil Servise alındığı andan itibaren acil hemşiresi tarafından rutin olarak uygulanan elektrokardiyogram (EKG), SpO_2 ve nabız basıncı ölçümlerine ilaveten NIRS ile monitörize edildi. Tüm hastaların acile başvuru anında solunum sayısı (/dk.), kalp tepe atımı (/dk.), SpO_2 (%), sistolik, diyastolik ve ortalama nabız basınçları (mmHg) kaydedildi. Hastaların klinik durumu ile bilgiler, uygulanan sıvı, inotrop tedavileri, solunum desteği alıp almadığı (entübasyon, non-invaziv mekanik ventilasyon), hastane yatış süresi (HYS), yoğun bakım yatış süresi (YBYS) ve mortalite durumu kaydedildi. Tüm hastaların kan gazı ve laktat (mmol/L) değerleri not edildi.

Yakın kızılötesi spektroskopisi ölçümü için INVOS 510°C serebral/somatik oximetre (Covidien, Mansfield, MA, USA) cihazı kullanıldı. Üretici firma tarafından sağlanan kendinden yapışkan probalar serebral ölçüm için sağ ve sol frontal bölgeye cilt temizliği sonrası yerleştirildi. Mezenter perfüzyonu için göbek çukurunun hemen altına orta hatta olacak şekilde yerleştirildi ⁽³⁾. Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Klinik Araştırma Etik Kurul Komitesi tarafından onaylanmış ve tüm hastalardan çalışma öncesi aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

İstatistiksel metot

İstatistiksel analiz SPSS 23.0 (IBM Corp. Armonk, NY, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değerler medyan ve çeyrekler arası aralık (ÇAA) 25-75 olarak verildi. Tedavi öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırmasında Wilcoxon Signed Ranks testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 15 hasta dâhil edildi. Tüm hastaların demografik ve klinik özelliklerini gösteren bulgular Tablo 1’de özetlenmiştir. Hastaların ortanca (ÇAA) yaşı 16,0 (10,0-66,0) ay idi. Erkek/kız oranı 2:1’di. Başvuru anındaki ortanca GKS değerleri 11,0 (5,0-15,0) idi. Tüm hastaların başvuru anında kaydedilen kan gazı değerleri ise Tablo 2’de özetlenmiştir. Hastaların 4’ünde (%26,7) inotrop tedavi (adrenalin ve dopamin), 2’sinde (%13,3) diuretik tedavi (furosemid) kullanıldı. Ayrıca 3 (%20) hastada non-invaziv ventilasyon gerekirken, 10 (%66,7) hastada invaziv mekanik ventilasyon uygulaması gerekli oldu. Hastaların ilk tedaviler ile stabilizasyonundan öncesi ve sonrası vital bulguları ve de rSO_2 değerlerinin kar-

Tablo 1. Tüm hastaların demografik verileri ve klinik durumları.

Parametreler	
Yaş (ortanca/ÇAA), (ay)	16,0 (10,0-66,0)
Cinsiyet (n)	
Erkek	10 (66,7)
Kız	5 (33,3)
Klinik durum (n)	
Dolaşım yetmezliği	11 (73,3)
Akut solunum yetmezliği	10 (66,6)
Kardiyopulmoner yetmezlik	6 (40,0)
Travma (n)	4 (26,7)
GKS, ortanca (ÇAA)	11,0 (5,0-15,0)
Başlangıç kardiyak ritmi(/dk.)	
Normal sinüs ritmi	2 (13,3)
Sinus taşikardisi	13 (86,7)
Hastane yatış süresi, gün (ortanca/ÇAA)	9,0 (6,0-26,0)
PYBÜ yatış süresi, gün (ortanca/ÇAA)	3,0 (2,0-9,0)
Prognoz (n)	
Sağ kalım	13 (86,7)
Ölüm	2 (13,3)

ÇAA: Çeyrekler arası aralık, GKS: Glasgow Koma Skalası, PYBÜ: Pediatrik Yoğun Bakım Ünitesi

şılaştırması Tablo 3’te özetlenmiştir. Özellikle solunum sayısı, kalp tepe atımı değerleri tedavi ile anlamlı olarak azalırken (sırasıyla $p=0,02$ ve $p=0,03$), SpO_2 ve $SrSO_2$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı yükselme gösterdi (sırasıyla $p=0,01$ ve $p=0,04$). Beyin rSO_2 değeri ve Beyin/Splanknik rSO_2 oranı (BSOO)’nda anlamlı bir değişme görülmedi ($p>0,05$).

Tablo 2. Tüm hastaların başvuru anındaki kan gazı değerleri.

Parametreler	Tüm hastalar n=15
pH*	7,19 ($\pm 0,13$)
pCO_2	46,1 (33,6-66,5)
HCO_3	17,7 (14,0-19,0)
Laktat	2,5 (0,9-6,9)
Baz açığı	-6,7 (-12,2--4,9)

Veriler ortanca/Çeyrekler arası aralık olarak verilmiştir.

*Veriler ortalama $\pm$ SS olarak verilmiştir.

Tablo 3. İlk tedaviden önce ve sonra vital bulgu ve rSO_2 değerlerinin karşılaştırması.

Parametreler	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p^a
Solunum sayısı (/dk.)	44,0 (31,0-57,0)	33,5 (27,036,2)	0,02
Kalp tepe atımı (/dk.)	155,0 (116,0-176,0)	146,0 (131,0-150,0)	0,03
OAB (mmHg)	92,0 (53,0-103,0)	86,0 (63,0-93,0)	0,59
SpO_2 (%)	93,0 (78,7-98,2)	99,0 (96,5-100,0)	0,01
$BrSO_2$ (%)	62,5 (46,0-87,2)	61,5 (51,5-83,9)	0,46
$SrSO_2$ (%)	68,0 (43,4-81,5)	72,7 (53,8-81,5)	0,04
BSOO (%)	1,14 (0,7-1,3)	0,9 (0,8-1,0)	0,34

OAB: Ortalama arteriyel basınç, $BrSO_2$: Bölgesel beyin bölgesel oksijen saturasyonu, $SrSO_2$: Bölgesel splanknik oksijen saturasyonu, BSOO: Beyin/Splanknik Oksijen Oranı

Veriler ortanca /Çeyrekler arası aralık olarak verilmiştir.

^aGrupların karşılaştırılmasında Wilcoxon Signed Ranks testi kullanılmıştır.

TARTIŞMA

Kritik hastaların erken tanınması doğru ve etkin bir müdahalenin en önemli basamağıdır. Dokuya oksijen sunumunun azaldığı durumlarda ilk fizyolojik yanıt, splanknik bölgede vazokonstriksiyon ile kalp ve beyin gibi yaşamsal organların perfüzyonunu

stabil tutulmaktadır ⁽⁶⁾. Price ve ark. ⁽⁷⁾ tarafından yapılan çalışmada, kan hacminin %15 azaldığı durumlarda splanknik bölgenin perfüzyonunun yaklaşık olarak %40 düştüğü ortaya koyulmuştur. Çalışmamızda, bu mekanizmadan hareketle, kritik hastalarda SrSO_2 ve BrSO_2 takibinin rutin takip sistemlerine bir üstünlüğü olup olmadığını araştırmayı hedefledik.

Literatürde bu konuda yapılan çalışmalar incelendiğinde, çalışmaların çoğunluğunu yenidoğan ve kardiyak cerrahi sonrası hastaların oluşturduğu görülmektedir ⁽⁶⁾. Tweddell ve ark. ⁽⁸⁾ NIRS monitörizasyonunun postoperatif bakımda standart bir uygulama olması gerektiğinin savunurken literatürde hem destekleyici hem de karşıt yönde çalışmalar bulunmaktadır ⁽⁹⁾. Li ve ark. ⁽¹⁰⁾ Norwood operasyonunun hemen sonrasında ölçülen BrSO_2 ve SrSO_2 değerlerinin hemodinamik değişiklikler ile uyumlu olduğunu göstermişlerdir. Buna karşın, Bhalala ve ark. ⁽¹¹⁾ yaptıkları çalışmada, renal ya da splanknik rSO_2 takibinin düşük kardiyak outputu göstermede etkili bir yöntem olmadığını ortaya koymuşlardır. DeWitt ve ark. ⁽¹²⁾ tarafından yapılan çalışmada ise, özellikle tek ventrikül fizyolojisinde olan yenidoğanların postoperatif takiplerinde düşük SrSO_2 değerlerinin nekrotizan enterokolit gelişimi ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır.

Özellikle yeni doğanlarda enteral beslenme sonrası mezenterik perfüzyonun değerlendirildiği çalışmalar bulunmaktadır ⁽¹³⁻¹⁷⁾. Bunlar arasında en dikkat çeken ve Fortune ve ark. ⁽¹⁷⁾ tarafından yapılan çalışmada, SrSO_2 değeri ve BSOO'nun 0,75'in altında olması nekrotizan enterokolit gelişimini öngörmeye anlamlı olduğunu gösterilmiştir.

Kritik hastalarda BrSO_2 takibi ile ilgili çalışmalar olmasına karşın, BSOO'nun bakıldığı az sayıda çalışma bulunmaktadır ^(18,19). Çalışmamızda, BrSO_2 'nin korunduğu ve tedavi ile anlamlı değişiklik göstermediği, KTA, SS, SpO_2 değerleri ve ek olarak SrSO_2 değerinin anlamlı olarak tedavi ile düzeldiği görülmüştür. Beyin/splanknik rSO_2 oranında ise anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Hanson ve ark.'nın ⁽¹⁸⁾ akut dehidrate çocuklar üzerinde yaptığı araştırmada da orta dehidrate hastalarda, çalışmamızı destekler nitelikte BrSO_2 'nin korunduğu ve rehidrasyon ile somatik rSO_2 değerinin arttığı ortaya koyulmuştur.

Çocuklarda normal rSO_2 değerlerinin bilinmemesi

çalışma için kısıtlılık oluştursa da takipte anlık değerler yerine trend takibinin önemli olduğu literatürde vurgulanmıştır ⁽¹⁰⁾. Çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı yönü ise hasta sayısının az ve varyansın çok olmasıydı. İleride yapılacak olan daha geniş serili çalışmaların kritik hastalarda NIRS kullanımı konusunda daha aydınlatıcı bilgiler vereceğini düşünüyoruz.

Sonuç olarak, çalışmamızda, kritik hastalarda SrSO_2 değerinin tedavi sonrası anlamlı olarak artış gösterdiği belirlenmiştir. Kritik hastalarda NIRS monitorizasyonunun, uygulanan tedavinin etkinliği ve yönlendirmedeki yerinin, hasta prognozunu öngörmedeki öneminin ortaya konulması için daha geniş olgu serilerinde yapılacak çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Topjian AA, Berg RA, Nadkarni VM. Advances in recognition, resuscitation, and stabilization of the critically ill child. *Pediatric clinics of North America*. 2013;60:605-20. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2013.02.014>
2. Mtaweh H, Trakas EV, Su E, Carcillo JA, Aneja RK. Advances in monitoring and management of shock. *Pediatric clinics of North America*. 2013;60:641-54. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2013.02.013>
3. Marin T, Moore J. Understanding near-infrared spectroscopy. *Adv Neonatal Care*. 2011;11:382-8. <https://doi.org/10.1097/ANC.0b013e3182337ebb>
4. Drayna PC, Abramo TJ, Estrada C. Near-infrared spectroscopy in the critical setting. *Pediatric emergency care* 2011;27:432-9; quiz 40-2. <https://doi.org/10.1097/PEC.0b013e3182188442>
5. Kleinman ME, Chameides L, Schexnayder SM, Samson RA, Hazinski MF, et al. Part 14: Pediatric Advanced Life Support. 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. 2010;122:S876-S908.
6. Bailey SM, Mally PV. Review of splanchnic oximetry in clinical medicine. *Journal of Biomedical Optics*. 2016;21:091306. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.21.9.091306>
7. Price HL, Deutsch S, Marshall BE, Stephen GW, Behar MG, et al. Hemodynamic and metabolic effects of hemorrhage in man, with particular reference to the splanchnic circulation. *Circulation Research*. 1966;18:469-74. <https://doi.org/10.1161/01.RES.18.5.469>
8. Tweddell JS, Ghanayem NS, Hoffman GM. Pro: NIRS is "standard of care" for postoperative management. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery. Pediatric Cardiac Surgery Annual*. 2010;13:44-50. <https://doi.org/10.1053/j.pcsu.2010.02.008>
9. Hirsch JC, Charpie JR, Ohye RG, Gurney JG. Near infrared spectroscopy (NIRS) should not be standard of care for postoperative management. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery. Pediatric Cardiac Surgery Annual*.

- 2010;13:51-4.
<https://doi.org/10.1053/j.pcsu.2010.01.005>
10. Li J, Van Arsdell GS, Zhang G, Cai S, Humpl T, et al. Assessment of the relationship between cerebral and splanchnic oxygen saturations measured by near-infrared spectroscopy and direct measurements of systemic haemodynamic variables and oxygen transport after the Norwood procedure. *Heart*. 2006;92:1678-85.
<https://doi.org/10.1136/hrt.2005.087270>
11. Bhalala US, Nishisaki A, McQueen D, Bird GL, Morrison WE, et al. Change in regional (somatic) near-infrared spectroscopy is not a useful indicator of clinically detectable low cardiac output in children after surgery for congenital heart defects. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2012;13:529-34.
<https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3182389531>
12. DeWitt AG, Charpie JR, Donohue JE, Yu S, Owens GE. Splanchnic near-infrared spectroscopy and risk of necrotizing enterocolitis after neonatal heart surgery. *Pediatr Cardiol*. 2014;35:1286-94.
<https://doi.org/10.1007/s00246-014-0931-5>
13. Marin T, Josephson CD, Kosmetatos N, Higgins M, Moore JE. Feeding preterm infants during red blood cell transfusion is associated with a decline in postprandial mesenteric oxygenation. *The Journal of Pediatrics*. 2014;165:464-71 e1.
14. Dave V, Brion LP, Campbell DE, Scheiner M, Raab C, et al. Splanchnic tissue oxygenation, but not brain tissue oxygenation, increases after feeds in stable preterm neonates tolerating full bolus orogastric feeding. *Journal of perinatology: official Journal of the California Perinatal Association*. 2009;29:213-8.
<https://doi.org/10.1038/jp.2008.189>
15. Dani C, Corsini I, Generoso M, Gozzini E, Bianconi T, et al. Splanchnic Tissue Oxygenation for Predicting Feeding Tolerance in Preterm Infants. *JPEN Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2015;39:935-40.
<https://doi.org/10.1177/0148607114538671>
16. Gillam-Krakauer M, Cochran CM, Slaughter JC, Polavarapu S, McElroy SJ, et al. Correlation of abdominal rSO₂ with superior mesenteric artery velocities in preterm infants. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association*. 2013;33:609-12.
<https://doi.org/10.1038/jp.2013.3>
17. Fortune PM, Wagstaff M, Petros AJ. Cerebro-splanchnic oxygenation ratio (CSOR) using near infrared spectroscopy may be able to predict splanchnic ischaemia in neonates. *Intensive Care Medicine*. 2001;27:1401-7.
<https://doi.org/10.1007/s001340100994>
18. Hanson SJ, Berens RJ, Havens PL, Kim MK, Hoffman GM. Effect of volume resuscitation on regional perfusion in dehydrated pediatric patients as measured by two-site near-infrared spectroscopy. *Pediatric Emergency Care*. 2009;25:150-3.
<https://doi.org/10.1097/PEC.0b013e31819a7f60>
19. Kalkan A, Bilir O, Ersunan G, Ozel D, Tas M, et al. Abdominal oxygen saturation for monitoring return of spontaneous circulation in out-of-hospital cardiac arrest using near infrared spectrophotometry. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2015;33:344-8.
<https://doi.org/10.1016/j.ajem.2014.11.029>

Ailevi Akdeniz ateşi olan çocuklarda genotip-fenotip ilişkisi

Genotype - phenotype correlation in pediatric patients with Familial Mediterranean Fever

Aykut ÇAĞLAR¹, Gül ÖZÇELİK², Nurver AKINCI²

¹SBÜ, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Acil Kliniği, İzmir, Türkiye

²SBÜ, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) geni 16p kromozom üzerinde bulunmakta ve 50'den fazla mutasyon içermektedir. Etnik ve çevresel faktörler mutasyonun fenotipik etkilerini değiştirebilmektedir. Bu çalışmadaki amacımız, hastalarımızdaki genotip ve fenotip ilişkisini ortaya koymaktır.

Yöntem: Çalışmamıza Çocuk Nefroloji Polikliniğinden Tel-Hashomer kriterlerine göre tanı almış 81 AAA hastasının dosyalarından geriye dönük olarak yapıldı. Tüm hastaların mutasyon sonuçları ile fenotipik özellikleri, ağırlık skorlaması, tedavi yanıtı arasında ilişkiler değerlendirildi. Hastalık ciddiyet skorlaması PRAS skorlamasına göre yapıldı.

Bulgular: Hastalarımızın tanı anındaki yaşlarının ortalaması ($\pm$ SD) 9,2 $\pm$ 3,4 yıldır. Hastalarda en sık görülen yakınma karın ağısı (%98,8) ve artralji (%80,2) idi. Hastalık ağırlık derecelerine göre tüm hastaların %32,1'i hafif, %63,0'ı orta ve %4,9'u ağırdı. Elli altı hasta ve 88 allelde 7 farklı MEFV geni saptandı. M694V en sık (%30,2) saptanan mutasyondur. M694V homozigot mutasyon olan hastalarda artrit görülme sıklığı daha fazla idi ($p=0,04$). Hastalık ağırlıkları açısından mutasyon grupları arasında anlamlı farklılık olmamasına karşın M694V homozigot olanlarda amiloidoz ve ağır hastalık görülme sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür.

Sonuç: MEFV mutasyonu AAA tanısında destekleyici ve tamamlayıcı bir tanı yöntemi değildir. Hekimler tedavi ve takip planını klinik bulgular ve AAA mutasyonuna göre karar vermelidir. Özellikle amiloidoz olgularının M694V genotipine sahip hastalarda daha sık görülebildiği unutulmamalıdır.

Anahtar kelimeler: Ailevi akdeniz ateşi, amiloidoz, çocuk, genotip, fenotip

ABSTRACT

Objective: The Familial Mediterranean Fever (FMF) gene has been cloned to chromosome 16p and more than 50 different mutations have been identified. Ethnic and environmental factors can change the phenotypic effects of mutations. We aimed to evaluate genotype-phenotype correlation in our patients.

Methods: Eighty-one children with FMF diagnosis from our Pediatric Nephrology Polyclinic based on Tel Hashomer criteria were enrolled in the study. Clinical and genetic features of the patients were retrospectively analyzed. The relationships between results of mutations, phenotypic features of all patients, weight scoring, and treatment response were evaluated. Disease severity was assessed using the modified scoring system of PRAS.

Results: The mean ($\pm$ SD) age of the patients at onset of the diagnosis was 9.2 $\pm$ 3.4 years. The most frequent symptoms of the patients were abdominal pain (98.8%) and arthralgia (80.2%). The level of disease severity was mild in 32.1%, moderate in 63%, and severe in 4.9% of the cases. Seven different MEFV genes were found in 56 patients and 88 alleles, and M694V was the most frequent mutation (30.2%). In the patients with homozygous M694V mutation, significantly higher frequency of arthritis was observed ($p=0.04$). Although there was no statistically significant difference among different mutation groups, higher incidence rates of amyloidosis, and severe disease were observed in patients with homozygous M694V mutations.

Conclusion: Detection of MEFV mutation supports, and complements the diagnosis of FMF. The physicians have to decide the treatment and follow-up plan according to the clinical features and AAA mutations. It should be kept in mind that amyloidosis is seen more frequently in the patients with M694V genotype.

Keywords: Familial mediterranean fever, amyloidosis, child, genotype, phenotype

Alındığı tarih: 06.03.2018

Kabul tarihi: 23.04.2018

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Aykut Çağlar, İsmet Kaptan Mah. Sezer Doğan Sok. No:11, Konak - 35210 - İzmir - Türkiye
e-mail: aykutcaglar@gmail.com

GİRİŞ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), çocukluk çağında otoinflamatuvar hastalıklar arasında en sık tanı konan, otozomal resesif kalıtım modeli bulunan, genetik bir hastalıktır. Yineleyen ateş ve tipik serozit bulgularıyla seyreden bu hastalıkta, atak sıklıklarının azaltılması ve hastalığın ölümcül komplikasyonu olan amiloidoz gelişiminin engellenmesi için, erken tanı ve tedavi büyük önem taşımaktadır. Bu hastalık başlıca Türk, Arap, Ermeni, Musevi ve diğer Akdeniz kökenli etnik gruplarda görülmektedir. Türk AAA çalışma grubunun sonuçlarına göre hastalığın görülme sıklığı 1/1000, taşıyıcılık oranı ise 1/5 gibi yüksek değerlerdedir ⁽¹⁾.

MEFV geni 781 amino asitten oluşan, Fransızlar tarafından “marenostin (Akdeniz)” , uluslararası grup tarafından” pyrin (pyrexia)” adı verilen proteini kodlamaktadır. En sık görülen mutasyonların dördü (M694V, V726A, M694I, M680I) 10. ekzonda, E148Q ise 2. ekzonda saptanmıştır ⁽²⁻⁵⁾. Yapılan çalışmalarda, diğer ırklarda olduğu gibi Türklerde de en sık M694V mutasyonu saptanmıştır ^(5,6). Amiloidoz görülen hastalarda da sık saptanması nedeni ile amiloidoz ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir ⁽⁷⁾. Ailevi Akdeniz ateşi hastaları mutasyonu homozigot veya birleşik heterezigot (bir allelde farklı diğerinde farklı mutasyon) olarak taşırlar. Hastaların yaklaşık 4/5’inde mutasyon saptanırken diğerlerinde klinik belirti olmasına rağmen, mutasyon gösterilememektedir. Bu nedenle mutasyonların neden olduğu fenotipik etkilerin, etnik köken ve çevresel faktörler nedeni ile genetik altyapıya göre değişebileceği düşünülmektedir ⁽⁶⁾. Yapılan genetik çalışmalar hasta olan bireylerin kardeşlerinin de semptomlar ortaya çıkmadan saptanmasına olanak sağlamaktadır. Bu nedenle genetik çalışmalar büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada, İstanbul’un etnik ve yöresel olarak oldukça heterojen bir bölge olması ve bu nedenle sık görülen bu hastaların erken dönemde tanı koyulabilmesi için genotipik ve fenotipik özellikler arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Sağlık Bakanlığı Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Nefroloji Polikliniğinden takip edilen Tell - Hashomer kriterlerine göre AAA tanısı alan 130 hasta, dosyalarından geriye dönük olarak taranarak çalışmaya alındı. Hasta dosyalarındaki demografik veriler ve mutasyon analizleri daha önceden oluşturulmuş olan formlara kaydedildi. Bu formlarda ad-soyadı, cinsiyet, hastane protokol numarası, doğum tarihi, yaşı, akraba evliliği, ailede hastalık öyküsü, ailede amiloidoz öyküsü, hastalık belirtilerinin başlama yaşı, hastalık tanı yaşı, hastalık başlangıç kliniği, saptanmış amiloidoz varlığı, kronik böbrek yetmezliği öyküsü ve bu nedenle diyaliz veya böbrek transplantasyon tedavilerinin yapıp yapılmadığı, daha önce geçirilmiş apandisit öyküsü ya da şüphesi, atak sıklığı, süresi, şiddeti, beraber olan hastalıkları, atak sırasında ve sonrasındaki lökosit, sedimentasyon değerleri alındı. Hastalık ağırlık skorlaması Pras skorlama sistemine ⁽⁸⁾ göre yapıldı. MEFV geni mutasyon analizi yapılan hastaların sonuçları da kaydedildi. Hastaların mutasyon analizleri PCR-ARMS (Polimeraz zincir reaksiyonu- amplifikasyon dirençli mutasyon sistemi) yöntemi ile yapılmış ve 7 farklı mutasyon belirlenmiştir. M694V homozigot mutasyonlar, birleşik heterozigot ve diğer homozigot mutasyonlar, heterozigot mutasyonlar ve mutasyon saptanmayan olgular ayrı ayrı gruplandırıldı. Karşılaştırmalar bu gruplara göre yapıldı.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için PASW Statistical Software 23.0 (IBM corp. Armonk, NY, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken kantitatif değerler normal dağılıma uyuyor ise ortalama ve standart sapma ($\pm$ SD) olarak verildi. Normal dağılıma uymayan değerler ise ortanca ve çeyrekler arası aralık (ÇAA) olarak verildi. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova

testi ve farklılığa neden çıkan grubun belirlenmesinde Tukey HSD testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Paired sample t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya 130 hasta alındı fakat 49 hastanın mutasyon analizi olamaması nedeni ile çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya 81 hasta dahil edilmiştir. Memleketlerine bakıldığında ise en yüksek oranda (%19,8) Sivas gelmekte bunu en yakın olarak %7,4 ile Kastamonu ve Ordu takip etmekteydi. Tüm hasta-

Tablo 1. AAA tanılı hastaların memleketlerine göre dağılımı.

Şehir adı	n	%	Şehir adı	n	%
Amasya	1	1,2	Kastamonu	6	7,4
Ankara	2	2,5	Kayseri	2	2,5
Ardahan	1	1,2	Konya	1	1,2
Bartın	3	3,7	Kütahya	1	1,2
Bayburt	2	2,5	Mardin	1	1,2
Bingöl	1	1,2	Ordu	6	7,4
Bolu	1	1,2	Rize	2	2,5
Bulgaristan	1	1,2	Samsun	3	3,7
Bursa	1	1,2	Siirt	4	4,9
Diyarbakır	1	1,2	Sinop	4	4,9
Edirne	1	1,2	Sivas	16	19,8
Erzincan	1	1,2	Tokat	4	4,9
Erzurum	4	4,9	Trabzon	1	1,2
Giresun	5	6,2	Yozgat	1	1,2
Gümüşhane	2	2,5	Zonguldak	2	2,5

Tablo 2. AAA olgularında sık saptanan mutasyonların allel sıklığı.

Mutasyon	Allel sayısı	Allel frekansı (%)
M694V	49	30,2
E148Q	17	10,4
M680I	7	4,3
P369S	5	3,0
R202Q	4	2,4
V726A	5	3,0
R761H	1	0,6
Total	88	54,3

ların memleketlerine göre dağılımı Tablo 1’de gösterilmiştir. Olguların %30,9’unda (n=25) mutasyon saptanmazken, en sık saptananlar ise M694V ve E148Q mutasyonlarıydı. Olgularda bakılan mutasyonların allel frekansları Tablo 2’de özetlenmiştir. Mutasyon grupları incelendiğinde, 19 (%23,5) hasta da homozigot mutasyon mevcuttu. Bunların 15’i (%18,5) M694V, ikisi (%2,4) R202Q, biri (%1,2) E148Q, ve biri de (%1,2) M680I mutasyonlarıydı. On üç (%16,0) olguda birleşik heterozigot mutasyon saptanırken, 24 (%29,6) olguda heterozigot mutasyon saptandı. Yirmi beş (% 30,9) olguda ise mutasyon saptanmadı.

Çalışmaya alınan çocukların yaşları ortalama ($\pm$ SD) $12,6 \pm 3,3$ yıldır. Mutasyon gruplarına göre yaşlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ($p=0,12$), birleşik heterozigot ve diğer homozigotlar grubunun yaş ortalamasının heterozigot grubundan anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,01$). Hastaların kız/erkek oranı 1:1,31 idi. Homozigot M694V mutasyon saptananlarda erkek cinsiyet görülme oranı anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,01$). Yakınma başlangıç yaşlarının ortanca (ÇAA) değeri 7,0 (4,0-10,0) yıl iken, tanı anındaki yaşlarının ortalaması $9,2 \pm 3,4$ yıldır. Mutasyon gruplarına göre yapılan karşılaştırmada ise anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Çalışmaya dahil edilen hastaların %66,7’de (n=54) akraba evliliği mevcuttu. Hastalarda en sık görülen yakınma karın ağısı (%98,8) ve artralji (%80,2) idi. Hastaların yakınmaları mutasyon gruplarına göre karşılaştırıldığında, artrit (%46,7) görülme oranı M694V homozigot olanlarda anlamlı olarak yüksekti ($p=0,04$). Diğer yakınmalar açısından anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0,05$) (Tablo 3). Çalışmaya dahil edilen hastaların %53,1’de apandisit ön tanısı ile acile başvuru öyküsü mevcuttu fakat mutasyon grupları arasında yapılan karşılaştırmada anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Beş (%6,2) hastada amiloidoz mevcuttu ve bu hastaların üçü (%3,7) kronik böbrek yetmezliği nedeni ile diyaliz almaktaydı. Ayrıca bu hastaların hepsi M694V homozigot mutasyon taşımaktaydı. Ailevi Akdeniz Ateşine en sık eşlik eden hastalık olarak hastaların %4,9’unda (n=4) Henoch Schönlein Purpurası eşlik etmekteydi.

Tablo 3. AAA olgularının yakınmalarının mutasyon gruplarına göre karşılaştırılması

	Total	M694V homozigot	Birleşik heterozigot ve diğer homozigot mutasyonlar	Heterozigot	Mutasyon yok	p
	n=81 (% 100)	n=15 (% 18,5)	n=17 (% 21,0)	n=24 (% 29,6)	n=25 (% 30,9)	
Apandisit şüphesi	43 (53,1)	8 (53,3)	10 (58,8)	10 (58,8)	15 (60,0)	0,58
Karın ağrısı	80 (98,8)	15 (100,0)	17 (100,0)	24 (100,0)	24 (96,0)	0,52
Artralji	65 (80,2)	14 (93,3)	12 (70,6)	21 (87,5)	18 (72,0)	0,21
Miyalji	51 (63,0)	11 (73,3)	9 (52,9)	17 (70,8)	14 (56,0)	0,46
Ateş	50 (61,7)	11 (73,3)	9 (52,9)	16 (66,6)	14 (56,0)	0,57
Göğüs ağrısı	35 (43,2)	7 (46,7)	9 (52,9)	7 (29,2)	12 (48,0)	0,41
Baş ağrısı	22 (27,2)	5 (33,3)	4 (23,5)	8 (33,3)	5 (20,0)	0,68
Artrit	17 (21,0)	7 (46,7)	2 (11,8)	5 (20,8)	3 (12,0)	0,04*
Cilt bulguları	12 (14,8)	3 (20,0)	1 (5,9)	2 (8,3)	6 (24,0)	0,28
Skrotal şişlik	8 (9,9)	4 (26,7)	2 (11,8)	1 (4,2)	1 (4,0)	0,08
Erizipel benzeri eritem	5 (6,2)	0 (0,0)	1 (5,9)	3 (12,5)	1 (4,0)	0,41

*Gruplar arası karşılaştırmada Pearson Chi-kare testi kullanılmıştır.

Tablo 4. AAA olgularının atak sıklığı ve sürelerinin mutasyon gruplarına göre karşılaştırılması.

	Total	M694V homozigot	Birleşik heterozigot ve diğer homozigotlar	Heterozigot	Mutasyon yok	p*
	n=81 (% 100)	n=15 (% 18,5)	n=17 (% 21,0)	n=24 (% 29,6)	n=25 (% 30,9)	
Tedavi öncesi atak sıklığı (/yıl)	3,0 (2,0-3,0)	3,0 (2,0-3,0)	3,0 (2,0-3,0)	2,0 (2,0-3,0)	3,0 (2,0-3,0)	0,28
Tedavi sonrası atak sıklığı (/yıl)	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (1,0-1,0)	1,0 (1,0-1,0)	0,17
p **	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	
Tedavi öncesi atak süresi (saat)	48,0 (24,0-72,0)	48,0 (24,0-72,0)	48,0 (24,0-60,0)	24,0 (12,0-72,0)	48,0 (7,0-48,0)	0,89
Tedavi sonrası atak süresi (saat)	2,0 (0,0-24,0)	2,0 (0,0-24,0)	1,0 (0,0-18,0)	1,0 (0,0-9,0)	2,0 (0,5-24,0)	0,76
p **	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	

Veriler normal dağılıma uymadığı için ortanca ve çeyrekler arası aralık olarak verilmiştir.

p*: Mutasyon grupları arası karşılaştırmada Oneway Anova test kullanılmıştır.

p**: Tedavi öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon işaret testi kullanılmıştır.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası, atak sıklıkları ve süreleri Tablo 4'te özetlenmiştir. Tedavi sonrası istatistiksel anlamlı düzelme ($p < 0,01$) görülmesine karşın mutasyon grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$). Atak anında ve sonrasında bakılan lökosit ($\times 10^3/\text{ml}$) ve eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat) değerleri Tablo 5'te özetlenmiştir. M694V homozigot olan grupta atak anında ve sonrasında eritrosit sedimentasyon hızı diğerlerine göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p < 0,01$). Hastalık ağırlıklarına göre yapılan değerlendirmede, mutasyon grupları ile hastalık ağırlıkları arasında istatistik-

sel olarak anlamlılığa yakın bulunmakla beraber, anlamlı farklılık bulunamadı ($p > 0,05$). Mutasyon görülmeyenlerde ağırlık şiddeti hafif iken, M694V geni olanlarda hastalık ağırlığı orta olma oranı %60, ağır oranı ise %20'di (Tablo 6).

TARTIŞMA

Ailevi Akdeniz Ateşi otozomal resesif geçişli, serözit atakları ile karakterize otoinflamatuar bir hastalıktır ^(9,10). Tanıya yönelik özel bir laboratuvar testi henüz olmamasına karşın klinik ve aile öyküsü

Tablo 5. AAA olgularının laboratuvar değerlerinin mutasyon gruplarına göre karşılaştırılması.

	Total	M694V homozigot	Birleşik heterozigot ve diğer homozigot mutasyonlar	Heterozigot	Mutasyon yok	p*
	n=81 (% 100)	n=15 (% 18,5)	n=17 (% 21,0)	n=24 (% 29,6)	n=25 (% 30,9)	
Atak sırası WBC (x10 ³ /ml)	8420,0 (6446,0-10052,0)	8250,0 (6100,0-10900,0)	7190,0 (5520,0-8790,0)	8506,0 (6425,0-10216,0)	8640,0 (7150,0-11140,0)	0,414
Atak sonrası WBC (x10 ³ /ml)	7440,0 (5935,0-8690,0)	7370,0 (5940,0-8220,0)	6680,0 (5290,0-8790,0)	7363,0 (6112,5-8652,0)	8200,0 (6560,0-9255,0)	0,06
p**	<0,01	0,11	0,07	0,01	0,10	
Atak sırası sedimentasyon (mm/saat)	44,0 (23,5-69,0)	82,0 (44,0-105,0)	34,0 (15,5-62,0)	34,5 (14,2-63,7)	38,0 (23,5-64,5)	<0,01
Atak sonrası sedimentasyon (mm/saat)	11,0 (7,5-20,5)	25,0 (11,0-33,0)	12,0 (7,5-15,5)	9,5 (5,5-13,5)	9,0 (5,5-19,0)	<0,01
p**	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	

p*: Mutasyon grupları arası karşılaştırmada Oneway Anova test kullanılmıştır. Farkın hangi gruplar arasında oluşunu anlamak için Post-Hoc Tukey HSD testi yapılmıştır. Atak sırası ve sonrası sedimentasyon hızının M694V homozigot olan grupta diğerlerine göre anlamlı yüksek olduğu görülmüştür.

p**: Atak sırası ve sonrası değerlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon işaret testi kullanılmıştır.

Tablo 6. AAA olgularının hastalık ağırlığının mutasyon gruplarına göre karşılaştırılması.

Hastalık ağırlığı	Total	M694V homozigot	Birleşik heterozigot ve diğer homozigot mutasyonlar	Heterozigot	Mutasyon yok	p*
	n=81 (% 100)	n=15 (% 18,5)	n=17 (% 21,0)	n=24 (% 29,6)	n=25 (% 30,9)	
Hafif	26 (32,1)	3 (20,0)	4 (23,5)	8 (33,3)	11 (44,0)	0,06
Orta	51 (63,0)	9 (60,0)	12 (70,6)	16 (66,7)	14 (56,0)	
Ağır	4 (4,9)	3 (20,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	

*Gruplar arası karşılaştırmada Pearson Chi-kare testi kullanılmıştır.

en önemli tanı aracıdır ⁽¹¹⁾. Fransız ve Uluslararası AAA konsorsiyumu tarafından yapılan çalışmalar sonrasında genetik testler tanıyı desteklemede yardımcı olsa da mutasyon analizi normal olsa dahi klinik belirtiler ile kesin AAA tanısı alan hastalarda tedaviye devam edilmeli düşüncesi hala yerini korumaktadır ^(3,4).

Türk AAA çalışma grubunun verilerine göre AAA hastalarında baskın cinsiyet olmadığı ve kız:erkek oranının 1:1,2 olduğu belirlenmiştir ⁽¹⁾. Çalışmamızda elde ettiğimiz verilerde de 1,3:1 olarak belirlendi. Kız sayısında fazlalık gözükmesine rağmen, anlamlı bir fark olmadığı saptandı ⁽¹⁾. Klinik özellikler AAA hastalığında asemptomatik tablodan amiloidoza bağlı böbrek yetmezliğine kadar değişik şiddetlerde olabilir. Çalışmamıza aldığımız hastalarda ilk bulgu karın

ağrısı iken, bunu artralji ve miyalji takip etmektedir. Türk AAA çalışma grubunun yaptığı çalışmada da en sık yakınma %93,7 ile karın ağrısı iken, ikinci sıklıkta %47,4 ile artrit ikinci sırayı almaktadır ⁽¹⁾. Hastalarımızın %53,1'lik kesiminde apandisit ön tanısı ile acile başvuru öyküsü mevcut bulunmakta idi. Hastaların tanı öncesi ve sonrası ataklar sırasında değişen şiddetlerde bulguları olabilmekte, akut batın tablosu ile başvurabilmektedir ^(12,13). Hekimlerin altta yatan hastalığı da düşünerek gerekli durumlarda cerrahi konsültasyonu ve görüntüleme yöntemlerini kullanması gerekmektedir. Sık gözüken diğer dikkat çekici semptom ise göğüs ağrısı idi. Her ne kadar plörit ile ilişkilendirilse de Ordu ve ark.⁽¹⁴⁾ tarafından yazılan bir olgu sunumunda kronik inflamasyona bağlı akut koroner sendroma dikkat çekmekte ve

AAA hastalarında erken iskemik kalp hastalığı açısından uyanık olunması gerektiği vurgulanmaktadır. Hastalarımızın %4,9'unda (n=4) HSP belirlenmiştir. Eşlik eden vaskülitlere bakıldığında HSP en sık eşlik eden hastalık olarak bilinmektedir. Literatürde sıklığı yaklaşık %5 civarında bildirilmektedir ⁽¹⁵⁾. AAA hastalarında bazen HSP vaskülit ilk bulgu olabilir dolayısı ile HSP tanısı alan hastalar eğer AAA hastalığı için epidemik bölgelerden geliyor ise AAA açısından taranmalıdır. Diğer sık görülen vaskült olan PAN ise hastalarımızda rastlanmadı. Ailevi Akdeniz Ateşinin en önemli ve ölümcül olabilen komplikasyonu amiloidoz gelişmesidir. Güncel yayınlarda amiloidoz sıklığı %11-13 olarak verilmektedir ⁽¹⁶⁾. Yaptığımız çalışmada, 5 hastada (%6,2) amiloidoz belirledik ve bu veriyi her ne kadar hasta sayısı kısıtlı da olsa literatür ile uyumlu olarak anlamlı bulduk.

Her ne kadar mutasyon analizleri üzerine çalışmalar devam etse de hastaların 1/5'inde mutasyon saptanamamaktadır. En sık görülen 4 mutasyon (M694V, M680I, V726I, M694I) 10. ekzon üzerinde bulunurken, buna ek olarak diğer bir sık görülen mutasyon E148Q ise 2. ekzonda bulunmaktadır. Bu beş mutasyon AAA hastalarının büyük bir kısmından sorumlu tutulmaktadır ^(17,18). Hastalarımızda da literatür ile uyumlu olarak en sık M694V ve E148Q mutasyonu saptandı. Otozomal resesif geçişli bir hastalık olması nedeniyle akraba evliliği homozigot mutasyon ve birleşik heterozigot mutasyon gelişimini arttıracakı düşünülmektedir. Akraba evliliği olan hastaların %41,2'sinin ailesinde AAA hastası vardı. Bu da tüm genetik hastalıklar da olduğu gibi ülkemizde akraba evliliğinin fazla olması nedeni ile hasta sayısının artmasına neden olmaktadır.

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalarında en sık görülen mutasyonun M694V olduğu bilinmektedir ⁽¹⁸⁾. Bu mutasyon ile hastalığın ağırlığı ve amiloidoz gelişme riski çeşitli yayınlarda ilişkilendirilmiştir ⁽¹⁸⁾. Çalışmamızda, M694V homozigot olarak belirlenen hastaların hastalık ağırlığı açısından anlamlı farklılık saptanamamasına karşın, %80'inin orta-ağır ağırlıkta olduğu görülmekteydi. Aynı zamanda tüm amiloidoz hastalarının da homozigot M694V mutasyonu taşıması literatür ile uyumlu bulundu. Artrit görülme ve skrotal tutulum oranı da diğer mutasyonlara göre

anlamlı olarak yüksekti. M694V dışındaki homozigot mutasyonlar ve birleşik heterozigotlara bakıldığında semptomlar açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Ağır hastalık grubunda yalnızca bir hastada E148Q/P369S mutasyonu belirlendi. Tchernitchko ve ark. ⁽¹⁹⁾ E148Q mutasyonunun tek başına hastalık oluşturmadığı ek bir mutasyon gerektiğini düşünürken bazı çalışmalarda ise hastalığın patofizyolojisinde rol aldığını belirtmektedir ^(19,20). Çalışmamızda, E148Q mutasyonunu tek başına taşıyan hastalarımızda klinik olarak AAA oluşturduğu görülmüştür. Dolayısı ile E148Q mutasyonunun tek başına hastalık oluşturmadığı kanısı çalışmamızla örtüşmemektedir.

Hastalarımızın ikisinde R202Q mutasyonu homozigot olarak saptandı. İki hastanın kardeş olduğu ve akraba evliliği olduğu öğrenildi. Aldea ve ark. ⁽²¹⁾ tarafından yapılan çalışmada, R202Q mutasyonunu İspanyollar da AAA kliniği oluşturmadığını saptamış. Giaglis ve ark. ⁽²²⁾ ise AAA hastalarında R202Q homozigot mutasyon oranını % 9,2 olarak saptamış. Yaptığımız çalışmada oran %2,4 olarak görülmektedir. Çalışmalarda dikkat çeken R202Q mutasyonunun tek başına heterozigot ise sorun oluşturmadığı fakat homozigot ya da birleşik heterozigot olması halinde hastalık oluşturabileceği görülmektedir ⁽²³⁾.

Çalışmamızın geriye dönük olması, hasta sayısının ve bakılan mutasyon sayısının kısıtlı olması en önemli kısıtlılıklarıydı. Buna rağmen tüm bu sonuçlar ve literatür bilgileri değerlendirildiğinde mutasyon analizi AAA hastalarında tanıyı destekleyici ve tamamlayıcı konumdadır. Hekimin mutasyon ile hastanın klinik özelliklerini karşılaştırarak tedaviye ve takibe karar vermesi gerekir. M694V mutasyon taşıyan hastalarında amiloidoz gelişebileceği ve tedavilerinin düzenli olarak almaları gerektiği konusunda uyanık olmalıdır.

Sonuç olarak, günümüzde mutasyon analizi tanıyı desteklemek amacı ile kullanılmaya devam etmektedir ⁽¹¹⁾. Çalışmamızda da M694V homozigot hastalarda artrit ve ağır hastalık görülme sıklığının daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır. İleride yapılacak geniş serili çalışmalar ile mutasyonların AAA hastalarının fenotipik özelliklere olan etkisini aydınlatacağını düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Tunca M, Akar S, Onen F, Ozdogan H, Kasapcopur O, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine*. 2005;84:1-11. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000152370.84628.0c>
2. Ritis K, Giaglis S, Spathari N, Micheli A, Zonios D, et al. Non-isotopic RNase cleavage assay for mutation detection in MEFV, the gene responsible for familial Mediterranean fever, in a cohort of Greek patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2004;63:438-43. <https://doi.org/10.1136/ard.2003.009258>
3. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. The International FMF Consortium. *Cell*. 1997;90:797-807. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80539-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80539-5)
4. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nature Genetics*. 1997;17:25-31. <https://doi.org/10.1038/ng0997-25>
5. Chen X, Fischel-Ghodsian N, Cercek A, Hamon M, Ogur G, et al. Assessment of pyrin gene mutations in Turks with familial Mediterranean fever (FMF). *Human Mutation*. 1998;11:456-60. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1004\(1998\)11:6<456::AID-HUMU6>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1004(1998)11:6<456::AID-HUMU6>3.0.CO;2-G)
6. Bakaloglu A. Familial Mediterranean fever. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2003;18:853-9. <https://doi.org/10.1007/s00467-003-1185-2>
7. Akpolat T, Ozkaya O, Ozen S. Homozygous M694V as a risk factor for amyloidosis in Turkish FMF patients. *Gene*. 2012;492:285-9. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2011.10.012>
8. Pras E, Livneh A, Balow JE, Jr., Pras E, Kastner DL, et al. Clinical differences between North African and Iraqi Jews with familial Mediterranean fever. *American Journal of Medical Genetics*. 1998;75:216-9. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19980113\)75:2<216::AID-AJMG20>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19980113)75:2<216::AID-AJMG20>3.0.CO;2-R)
9. Ozen S, Batu ED, Demir S. Familial Mediterranean Fever: Recent Developments in Pathogenesis and New Recommendations for Management. *Frontiers in Immunology*. 2017;8:253. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00253>
10. Daniels M, Shohat T, Brenner-Ullman A, Shohat M. Familial Mediterranean fever: high gene frequency among the non-Ashkenazic and Ashkenazic Jewish populations in Israel. *American Journal of Medical Genetics*. 1995;55:311-4. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320550313>
11. Yalcinkaya F, Cakar N, Misirliloglu M, Tumer N, Akar N, et al. Genotype-phenotype correlation in a large group of Turkish patients with familial mediterranean fever: evidence for mutation-independent amyloidosis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2000;39:67-72. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/39.1.67>
12. Kisacik B, Karabicak I, Erol MF, Ozer S, Pehlivan Y, et al. Is familial Mediterranean fever (FMF) common in patients with negative appendectomy? *Modern Rheumatology*. 2013;23:330-3. <https://doi.org/10.3109/s10165-012-0688-8>
13. Kasifoglu T, Cansu DU, Korkmaz C. Frequency of abdominal surgery in patients with familial Mediterranean fever. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2009;48:523-6. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.48.1602>
14. Ordu S, Kaya A, Aydın M, Dindar G, Özhan H, et al. Akut Koroner Sendrom ile Prezente Olan Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) Olgusu.
15. Bayram C, Demircin G, Erdogan O, Bulbul M, Caltik A, et al. Prevalence of MEFV gene mutations and their clinical correlations in Turkish children with Henoch-Schönlein purpura. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*. 2011;100:745-9. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2011.02143.x>
16. Kasifoglu T, Bilge SY, Sari I, Solmaz D, Senel S, et al. Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2014;53:741-5. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket400>
17. Soylemezoglu O, Kandur Y, Duzova A, Ozkaya O, Kasapcopur O, et al. Familial Mediterranean fever with a single MEFV mutation: comparison of rare and common mutations in a Turkish paediatric cohort. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2015;33:S152-5.
18. Barut K, Sahin S, Adrovic A, Sinoplu AB, Yucel G, et al. Familial Mediterranean fever in childhood: a single-center experience. *Rheumatology International*. 2018;38:67-74. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3796-0>
19. Tchernitchko D, Legendre M, Delahaye A, Cazeneuve C, Niel F, et al. Clinical evaluation of a reverse hybridization assay for the molecular detection of twelve MEFV gene mutations. *Clinical Chemistry*. 2003;49:1942-5. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2003.021212>
20. Ozen S, Besbas N, Bakaloglu A, Yilmaz E. Pyrin Q148 mutation and familial Mediterranean fever. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*. 2002;95:332-3. <https://doi.org/10.1093/qjmed/95.5.332>
21. Aldea A, Calafell F, Arostegui JJ, Lao O, Rius J, et al. The west side story: MEFV haplotype in Spanish FMF patients and controls, and evidence of high LD and a recombination "hot-spot" at the MEFV locus. *Human Mutation*. 2004;23:399. <https://doi.org/10.1002/humu.9229>
22. Giaglis S, Papadopoulos V, Kambas K, Doulas M, Tsironidou V, et al. MEFV alterations and population genetics analysis in a large cohort of Greek patients with familial Mediterranean fever. *Clinical Genetics*. 2007;71:458-67. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2007.00789.x>
23. Yilmaz E, Dincel N, Sozeri B, Ozdemir K, Bulut IK, et al. Familial Mediterranean fever in children from the Aegean region of Turkey: gene mutation frequencies and phenotype-genotype correlation. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2015;45:1198-206. <https://doi.org/10.3906/sag-1402-1>

Çocukluk çağında periferik kök hücre toplanması uygulamaları

Peripheral stem cell collection and practices at childhood

Elif Güler KAZANCI¹, Turan BAYHAN²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Kliniği Öğretim Üyesi, Bursa, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZ

Kök hücre nakli gerek, malign gerekse benign birçok hastalıkta küratif bir tedavi seçeneğidir. Günümüzde otolog kök hücre nakillerin %99'u, allojenik kök hücre nakillerin ise %70'inden fazlasında kök hücre kaynağı olarak periferik kök hücre kullanılmaktadır. Periferik kan kök hücre miktarı kemik iliğine göre daha azdır. Bu nedenle kemik iliğinden periferik kana kök hücre geçişi sağlamak gerekir. Bu işlem mobilizasyon işlemi ve kullanılan ilaç mobilizasyon ajanı olarak adlandırılır. İlikten periferik kana hematopoietik kök hücrelerin mobilizasyonu için sıklıkla G-CSF ya tek başına ya da kemoterapi ile birlikte kullanılır. Allojenik periferik kök hücre mobilizasyonunda ise G-CSF kullanılmaktadır. Mobilizasyon başarısızlığında ise plerixafor G-CSF kombinasyonu önemli bir tedavi seçeneğidir. Otolog ve allojenik olgularda optimal toplama zamanı periferik kandaki CD34+ hücre sayısı değerlendirilerek kararlaştırılır. Bunun için eşik değer >10-20/µL CD34+ hücre sayısıdır. Toplanan ürünün yeterliliği ise üründeki CD34+ hücre sayısı ile değerlendirilir.

Deneyimli bir aferez ekibi için uygulanacak yöntemler, bu yöntemlere bağlı görülebilecek yan etkilerin iyi bilinmesi ve bu konuda hasta ve vericilerin bilgilendirilmesi yapılacak işlemin kalitesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Aferez, kemik iliği, kök hücre, Granülosit koloni stimule edici faktör G-CSF

ABSTRACT

Stem cell transplant is a curative treatment option for many malignant, and benign diseases. Today, peripheral stem cell is used as a source of stem cells for 99% of autologous stem cell transplants, and more than 70% of allogenic stem cell transplants as well. Hence the amount of peripheral blood stem cells is less than it is found in bone marrow. Therefore it is a necessity to ensure passage of stem cells from bone marrow into peripheral blood. This procedure is called as mobilisation and the drug used for this procedure is also called as a mobilisation agent.

In general, G-CSF is used either alone or with chemotherapy for the mobilisation of hematopoietic stem cells from bone marrow into peripheral blood. However G-CSF is used for the mobilisation of allogenic peripheral stem cell. The combination of G-CSF and plerixafor is a significant treatment option in the event of mobilisation failure. Optimal collection time for autologous and allogenic cases is determined based upon the assessment of CD34+ cell counts in peripheral blood. For this procedure the threshold of CD34+ cell counts is >10-20/µL The sufficiency of collected product is assessed by the number of CD34+ cells in the product.

It is of great importance for an experienced apheresis team to be very knowledgeable with the methods applied and their side effects and informing patients and donors with regard to the quality of performed procedure.

Keywords: Apheresis, bone marrow, stem cell, Granulocyte colony stimulating factor G-CSF

Alındığı tarih: 31.07.2018

Kabul tarihi:

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Elif Güler Kazancı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Kliniği, Yıldırım - Bursa - Türkiye

e-mail: elif.kazanci@saglik.gov.tr

GİRİŞ

Periferik kandaki öncül hücreler veya hematopoetik kök hücreler (HPKH) kendini yenileme yeteneğine sahip olan, kemik iliğinde üretilen ve vücudun normal durumunda periferik kanda oldukça az bulunan hücrelerdir. Kemoterapi sonrası kemik iliğinin yenilenmesi sırasında veya vücut dışı kaynaklı hematopoetik sitokinlerle (Granülosit koloni stimule edici faktör; G-CSF) gibi periferik kanda sayıları artar. Günümüzde HPKH nakli çocukluk çağında bazı malign tümörlerin, hemoglobinopatilerin, kemik iliği yetmezliği sendromlarının, immün yetmezliklerin ve doğuştan metabolik hastalıkların standart tedavisi durumuna gelmiştir ⁽¹⁾.

Kök hücre nakli hastanın kendi HPKH'sinden yapılıyorsa otolog nakil, başka bir bireyden alınan HPKH ile yapılıyorsa allojenik nakil olarak isimlendirilir. Otolog nakil genellikle lenfoma ve solid tümörlerde yüksek doz kemoterapi verilmesi sonrası hastanın uzun süre kemik iliği aplazisinde kalması için kullanılır. HPKH direkt kemik iliğinden aspirasyon ile veya periferik kandan aferez yöntemi ile toplanabilir. Ayrıca kord kanı da bir diğer HPKH kaynağıdır.

Klinikte kullanılan başlıca hematopoetik kök hücre kaynakları nelerdir?

- Kemik iliği, periferik kan ve kordon kanı.

Otolog nakillerin neredeyse %99'u periferik kandan elde edilen HPKH ile yapılırken, allojenik akilelerde bu oran %71'dir ⁽²⁾. Avrupa Kan ve İlik Nakli Derneği (EBMT) verilerine göre çocuklara yapılan HPKH nakillerinin %64'ü kemik iliğinden, %30'u periferik kandan ve %6'sı kord kanından yapılmıştır ^(1,3). Çocukluk döneminde de artık periferik HPKH daha çok kullanılmaktadır.

Günümüzde en sık kullanılan kök hücre kaynağı nedir?

- EBMT verilerine göre günümüzde erişkinlerde allojenik nakillerin %71'ini, otolog nakillerin %99'unu periferik kök hücre oluşturmaktadır.

Periferik HPKH'nin kemik iliğinden elde edilen HPKH'ye göre bazı üstünlükleri; genel anestezi gerektirmiyor olması, toplanmasının hasta açısından kolay olması, engraftman süresinin daha kısa olması, bir seansta daha fazla hücre toplanabiliyor olması ve ürüne kemik iliğini tutabilecek tümörün bulaşma olasılığının daha düşük olmasıdır (Tabo 1) ⁽²⁾. Ancak çocukluk döneminde aferezin kendine has zorlukları bulunmaktadır. Yazımızda, çocukluk döneminde periferik HPKH toplanmasının genel ilkelerini ve sık karşılaşılan sorunları tartışmak istedik.

Tablo 1. Periferik kök hücre aferezi avantajları.

- 1) Genel anestezi gerektirmemesi, ayaktan yapılabilmesi ve daha az travmatik olması gibi uygulama kolaylıkları
- 2) Aferez öncesi transfüzyon gereksiniminin daha az olması
- 3) Nakil sonrası engraftmanın daha hızlı gerçekleşmesi
- 4) Trombosit süspansiyonu gereksiniminin daha az olması
- 5) Hastanede kalış süresinin daha kısa olmasıdır.

Kök hücre ürün yeterliliği

Optimal bir mobilizasyon rejimi hematopoetik yeniden yapılanmanın desteklenmesi ve nakil sonrası iyileşmenin hızlı ve süregen olması için en az sayıda aferez işlemi ile yeterli miktarda kök hücre toplanmasına olanak sağlamalıdır. Kök hücrelerin kullanımının ilk yıllarında, hangi hücrenin engraftman sağlanması yönünde bir ölçü olacağı uzun zaman tartışma konusu olmuştur. İlk yıllarda bazı merkezler mononükleer hücre sayılarını (MNH) esas almışlar ise de zamanla yapılan çalışmalar CD34+ hücreler üzerine yoğunlaşmıştır. Bu amaçla en sık kullanılan yöntem CD34+ hücre sayılarının akım sitometrik yöntemle saptanmasıdır.

Klinik pratikte hematopoetik kök hücre belirteci olarak ne kullanılmaktadır?

- Akım sitometri analizinde CD34 antijeninin pozitif olması HPKH'nin tanınmasını sağlar.

Kök Hücrenin Mobilizasyonu

Kök hücre, kemik iliği matriksi ve osteoklast arası reseptör-ligand etkileşimi HKH'nin kemik iliğinde tutunması için çok önemlidir. Bu önemli reseptör-ligand etkileşimlerine CXCR4/SDF-1, VLA-4/VCAM-1, CD44/HA, CD62/PSLG ve c-kit/KL örnek verilebilir. Birçok prelinik çalışma modeli bu reseptör-ligand etkileşiminin inhibisyonunun kök hücre mobilizasyonu ile sonuçlandığını göstermiştir. Bunların içinde CXC kemokin ailesinin üyeleri olan SDF-1 ve GRO- β en önemlileridir. Bunların tek başına veya kombine inhibisyonu mobilizasyon mekanizmalarını güçlendirmektedir ^(1,4).

Periferik kök hücre mobilizasyonunda sık kullanılan ajanlar nelerdir?

- G-CSF
- Kemoterapi + G-CSF
- G-CSF + Plerixafor

Otolog ve allojenik nakil için HPKH mobilizasyonu farklı yöntemlerle yapılmaktadır. Otolog nakillerde hastanın altta yatan kanser hastalığına uygun kemoterapi rejimi verildikten sonra G-CSF tedavisine başlanır (10 μ g/kg/gün) ve beyaz küre sayısının dip seviyeye düşmesi beklenir, bu süre kullanılan kemoterapiye bağlı olup, genellikle 7-8 gündür ^(4,5). Sonrasında beyaz küre sayısı günlük takip edilir, genellikle beyaz küre sayısı 1000/ μ L ve CD34 pozitif hücre sayısı >10/ μ L ise HPKH toplanabilir ^(1,4). CD34 pozitif hücre sayısı için genel kabul görür bir eşik

değer yoktur. Bazı merkezler 20/ μ L'ye kadar yükselmesini önerir ama periferik kanda HPKH'nin yüksekliği birkaç gün gibi kısa bir süre olduğu için bu dönem kaçırılmamalıdır ^(1,5,6).

Periferik kök hücre mobilizasyonu nedir?

- Periferik kandaki kök hücre içeriğini artırmak için kullanılan yöntemdir.

G-CSF dozu ile ilgili farklı gruplar farklı dozlar önerebilmektedir. Örneğin, Brezilya'dan yapılan bir çalışmada, G-CSF dozunun 15 μ g/kg/gün iki dozda verilmesinin aferez sayısını azalttığı belirtilmiştir ⁽⁶⁾. Otolog nakiller için toplanması hedeflenen kök hücre sayısı 2-5 x10⁶ CD34 pozitif hücre/kg vücut ağırlığıdır. Hastanın aldığı radyoterapi dozu ve kemoterapi sayısına göre standart yöntemlerle istenilen sayıda HPKH toplanması başarılamayabilir. Erişkin çalışmalarında etkinliği gösterilmiş plerixafor, HPKH'lerin yüzeyinde bulunup kemik iliği stromasına tutunmalarını sağlayan CXCR4 reseptörüne bağlanarak HPKH mobilizasyonunu sağlar ⁽⁷⁾. Çocuk serilerinde de G-CSF ile yeterli mobilizasyon sağlanamayan hastalarda etkinliği ve güvenliği gösterilmiştir ⁽⁵⁾. Plerixafor, G-CSF ile kombine olarak, subkutan olarak 0.24 mg/kg dozunda uygulanmakta, etkin mobilizasyonun 6-12 saat sonra olmaktadır. Yeterli ürün elde edilemezse bir gün sonra ikinci doz da denenebilmektedir ⁽⁴⁾.

G-CSF optimum doz nedir?

- 10 μ g/kg/gün, IV/SQ, tek veya iki bölünmüş dozda

Allojenik kök hücre nakli için mobilizasyon yapılacak çocuklar alıcının genellikle kardeşleri veya çocuğu ya da yakın akrabalarıdır ⁽⁸⁾. Mobilizasyon için kullanılan G-CSF şeması dört gün 10 μ g/kg tek

veya iki dozda verilmesi ve beşinci gün HPKH toplanmasıdır ^(1,4).

G-CSF mobilizasyonunda maksimum CD34+ düzeyine hangi gün ulaşılır?

- 5. gün

Kök hücre mobilizasyonunda G-CSF uygulama yolu nedir?

- Ciltaltı ve intravenöz uygulamalar etkin ve güvenlidir.

Plerixafor nasıl kök hücre mobilizasyonu sağlamaktadır?

- Plerixafor SDF-1alfa ile CXCR4'ün bağlanmasını inhibe ederek, hematopoietik kök mobilize olmasını sağlamaktadır.

Plerixaforun en uygun kullanımı nasıldır?

- Plerixafor'un G-CSF ile kombine kullanımı önerilmektedir.

Kök Hücrenin Toplanması

Hematopoietik kök hücre toplanması işlemi başlamadan önce hasta aferez ekibi tarafından değerlendirilmeli, kan sayımı, serum elektrolitleri ve kalp fonksiyonlarının normal olduğundan emin olunmalıdır. Vericinin hemoglobin düzeyinin 12 g/dL'nin, trombosit sayısının 40.000/ μ L'nin üzerinde olması önerilmektedir ⁽⁹⁾. İşlem öncesi anne babadan yazılı onam kesinlikle alınmalıdır.

Çocuk döneminde periferik HPKH toplanmasında damar yolunun sağlanması önemli bir sorundur. Hastalar işlemten önce katater gereksinimi açısından değerlendirilmelidir. Küçük çocukların periferik damarları aferez için gerekli akımı sağlayacak iğneler için küçük olduğundan çoğunlukla çift lümenli,

sert santral venöz katetere gereksinim duyulur ^(9,10). Büyük çocuklarda katater, subklavian veya internal juguler vene yerleştirilebilirken küçük çocuklarda komplikasyonları önlemek için femoral venler de yeğlenebilir. Literatürde önerilen kateter boyutu 7-12 French arasındadır ⁽⁴⁾.

Periferik kök hücre aferezi için hangi kateter yeğlenmelidir?

- Çocuklar için 7-12 F çift lümenli santral venöz kateter

Kök hücrenin toplanması işlemi aferez ünitesinde veya yoğun bakım ünitesinde gerçekleştirilebilir. Aferez için kullanılan makineler erişkinler ile aynıdır, çocukluk döneminde yapılan aferez için farklı markalar karşılaştırıldığında yan etkiler ve etkinlik açısından fark olmadığı görülmüştür ⁽¹¹⁾.

Çocukluk dönemi periferik HPKH toplanmasında önemli bir sorun da vücut dışına alınan kan hacmidir. Küçük çocuklarda aferezin başlamasıyla vücut dışına alınacak kan hipovolemik şoka neden olabileceğinden 20 kg'ın altındaki çocuklarda eritrosit süspansiyonu ve/veya albumin ile priming yapılmalıdır ^(1,12).

Kök Hücre Mobilizasyonu ve Toplanması Sırasında Gelişebilen Komplikasyonlar

Mobilizasyon sırasında kullanılan G-CSF tedavisine ikincil hafif yan etkiler gelişebilmektedir. İran'dan yapılan bir çalışmada, hastaların %5'inde yorgunluk, %3'ünde baş ağrısı bildirilmiş, hastaların yakınmaları bir hafta içerisinde düzelmiştir ⁽¹³⁾. Erişkinlerin aksine çocukluk döneminde kemik ağrısı sık görülmemektedir ^(1,13,14). G-CSF'in çok ender olgu bildirimleri şeklinde olan ama ciddi yan etkileri dalak ruptürü, akciğer hasarı, rabdomyoliz ve otoimmünitedir ⁽¹⁵⁻¹⁸⁾. G-CSF tedavisinin uzun dönemde kanserle ilişkisi gösterilmemiştir ⁽¹³⁾.

Aferez sırasında en sık kullanılan antikoagülan

sitrattır. Çocukluk çağında sitratın karaciğerde metabolize edilmesi daha yavaştır bu nedenle sitratın kalsiyum bağlamasına ikincil yan etkiler daha sık görülebilir ⁽⁹⁾. Özellikle küçük çocuklarda hipokalsemi karın ağrısı ve disfori gibi oldukça müphem bulgularla kendini gösterir. Hipokalseminin derinleşmesiyle kardiyak ritm bozukluğu gibi yaşamı tehdit eden semptomlar gelişebilir. Bu nedenle hastalara devamlı elektrokardiyograf takibi ve 15 dk. bir tansiyon ölçümü yapılmalı, kalsiyum infüzyonu uygulanmalıdır ⁽⁴⁾. Trombositopeni, HPKH toplanması sonrası vericilerde görülebilir. Karasu ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, 100 sağlıklı periferik HPKH vericisi incelenmiş, tüm aferezlerin %13'ünde trombositopeni gelişmiş, yüksek hacimde aferez yapılanlarda (vericinin kan hacminin üç katından fazla) daha fazla trombositopeni görülmüştür ⁽⁸⁾.

Kök hücre, kemik iliği matriks ve osteoklast arası reseptör-ligand etkileşimi kök hücrenin kemik iliğine tutunması çok önemlidir. Bu bağlamda CXCR4/SDF-1, VLA-4/VCAM-1, CD44/HA, CD62/PSLG ve c-kit/KL çok önemlidir. Bunların gelecekte mobilizasyon ajanları için önemli hedefler olması beklenmektedir. Gelecek yıllarda kemoterapi kullanmadan yeterli kök hücre toplamak veya daha az kök hücre ile nakil yapmanın olası olması beklenmektedir ⁽¹⁹⁾.

SONUÇ

Periferik HPKH nakli, kullanım alanı geniş bir tedavi seçeneğidir. Çocukluk çağında vericilerin HPKH toplanmasına hazırlanması ve vericilerden HPKH toplanmasında aferez konusunda deneyimli bir ekibin hazır bulunması tedavi başarısının yükseltilmesi için çok önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Karakukcu M, Unal E. Stem cell mobilization and collection from pediatric patients and healthy children. *Transfus Apher Sci.* 2015;53(1):17-22. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2015.05.010>
2. Salazar-Riojas R, Garcia-Lozano JA, Valdes-Galvan M, Martinez-Gonzalez O, Cantu-Rodriguez OG, Gonzalez-

- Llano O, et al. Effective collection of peripheral blood stem cells in children weighing 20 kilogram or less in a single large-volume apheresis procedure. *J Clin Apher.* 2015;30(5):281-7. <https://doi.org/10.1002/jca.21375>
3. Miano M, Labopin M, Hartmann O, Angelucci E, Cornish J, Gluckman E, et al. Haematopoietic stem cell transplantation trends in children over the last three decades: a survey by the paediatric diseases working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2007;39(2):89-99. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705550>
4. Del Fante C, Seghatchian J, Perotti C. Reflections on methodical approaches to hematopoietic stem cell collection in children. *Transfus Apher Sci.* 2018;57(3):425-7. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2018.05.005>
5. Maschan AA, Balashov DN, Kurnikova EE, Trakhtman PE, Boyakova EV, Skorobogatova EV, et al. Efficacy of plerixafor in children with malignant tumors failing to mobilize a sufficient number of hematopoietic progenitors with G-CSF. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(8):1089-91. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.71>
6. Eid KA, Miranda EC, Aguiar Sdos S. Mobilization and collection of CD34(+) cells for autologous transplantation of peripheral blood hematopoietic progenitor cells in children: analysis of two different granulocyte-colony stimulating factor doses. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2015;37(3):160-6. <https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2015.02.006>
7. Devine SM, Flomenberg N, Vesole DH, Liesveld J, Weisdorf D, Badel K, et al. Rapid mobilization of CD34+ cells following administration of the CXCR4 antagonist AMD3100 to patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2004;22(6):1095-102. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.07.131>
8. Karasu G, Uygun V, Yesilipek A. Factors associated with peripheral blood stem cell yield in healthy pediatric donors. *Transfus Apher Sci.* 2017;56(6):819-24. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2017.11.013>
9. Moog R. Peripheral blood stem cell collection in children: Management, techniques and safety. *Transfus Apher Sci.* 2010;43(2):203-5. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2010.07.020>
10. Marson P, Petris MG, De Silvestro G. Collection of peripheral blood stem cells in pediatric patients: a concise review on technical aspects. *Bone Marrow Transplant.* 1998;22(Suppl 5):S7-11.
11. Cherqaoui B, Rouel N, Auvrignon A, Defachelles AS, Demeocq F, Kanold J, et al. Peripheral blood stem cell collection in low-weight children: retrospective comparison of two apheresis devices. *Transfusion.* 2014;54(5):1371-8. <https://doi.org/10.1111/trf.12448>
12. Pulsipher MA, Levine JE, Hayashi RJ, Chan KW, Anderson P, Duerst R, et al. Safety and efficacy of allogeneic PBSC collection in normal pediatric donors: the pediatric blood and marrow transplant consortium experience (PBMTTC) 1996-2003. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35(4):361-7. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704743>
13. Behfar M, Faghihi-Kashani S, Hosseini AS, Ghavamzadeh

- A, Hamidieh AA. Long-Term Safety of Short-Term Administration of Filgrastim (rhG-CSF) and Leukapheresis Procedure in Healthy Children: Application of Peripheral Blood Stem Cell Collection in Pediatric Donors. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(4):866-70.
<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.12.786>
14. Martino M, Console G, Dattola A, Callea I, Messina G, Moscato T, et al. Short and long-term safety of lenograstim administration in healthy peripheral haematopoietic progenitor cell donors: a single centre experience. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44(3):163-8.
<https://doi.org/10.1038/bmt.2008.440>
15. Akyol G, Pala C, Yildirim A, Keklik M, Demir K, Dortdudak S, et al. A rare but severe complication of filgrastim in a healthy donor: splenic rupture. *Transfus Apher Sci.* 2014;50(1):53-5.
<https://doi.org/10.1016/j.transci.2013.07.036>
16. Arimura K, Inoue H, Kukita T, Matsushita K, Akimoto M, Kawamata N, et al. Acute lung injury in a healthy donor during mobilization of peripheral blood stem cells using granulocyte-colony stimulating factor alone. *Haematologica.* 2005;90(3):ECR10.
17. Kroschinsky F, Hundertmark J, Mauersberger S, Hermes M, Poppe-Thiede K, Rutt C, et al. Severe autoimmune hyperthyroidism after donation of growth factor-primed allogeneic peripheral blood progenitor cells. *Haematologica.* 2004;89(4):ECR05.
18. Hacıoglu S, Altuntas F, Kaynar L, Sari I, Patiroglu T, Cetin M. Rhabdomyolysis in a Healthy Peripheral Blood Stem Cell Donor following Mobilization with Filgrastim. *Transfus Med Hemother.* 2009;36(2):135-7.
<https://doi.org/10.1159/000206822>
19. Altuntaş F, Korkmaz S. Hematopoietic progenitor cell mobilization. *Transfus Apher Sci.* 2017 Dec;56(6):787.
<https://doi.org/10.1016/j.transci.2017.11.024>

Bochdalek hernia with volvulus and invasive candida complication

Volvulus ve invaziv kandida komplikasyonuyla Bochdalek hernisi birlikteliği

Esra KARAKUŞ¹, Müjdem Nur AZILI², Gülşah BAYRAM³, Bahar ÇUHACI ÇAKIR⁴, Emrah ŞENEL²

¹Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji ve Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

²Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji ve Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Bölümü, Ankara, Türkiye

³Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji ve Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

⁴Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji ve Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Pediatri Bölümü, Ankara, Türkiye

A 1-year old girl was incidentally diagnosed as left posterolateral diaphragmatic hernia. Imaging methods like X-ray of the chest showed the herniation of gut loops and spleen (Figure 1). In the laparotomy, transverse colon, ascending colon and spleen were seen to enter the left thoracic cavity and the organs were taken into the abdominal cavity. During

the postoperative period, *Candida albicans* was cultured from urine and catheter-drawn blood cultures. On the postoperative fourth day, abdominal distension and intestinal obstruction occurred. An emergency surgery was performed and necrosis of small bowels and ascending and transverse colon due to midgut volvulus were observed related with malrotation. Primary resection and anastomosis were performed for the gangrenous volvulus segment. Macroscopic examination of the intestinal segment revealed dark red to purple to black and thickened intestinal wall (Figure 2A). Microscopic examination of the resec-

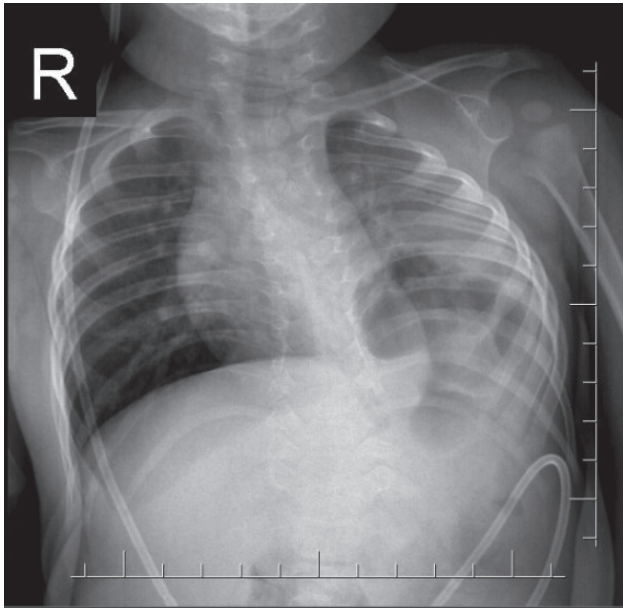


Figure 1. X-ray of the chest showed herniation of gut loops and spleen.



Figure 2A. Macroscopic examination of the intestinal segment was dark red to purple to black and intestinal wall was found to be thickened.

Alındığı tarih: 18.01.2018

Kabul tarihi: 19.03.2018

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Esra Karakuş, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği, Ankara - Türkiye
e-mail: esrakaraku@gmail.com

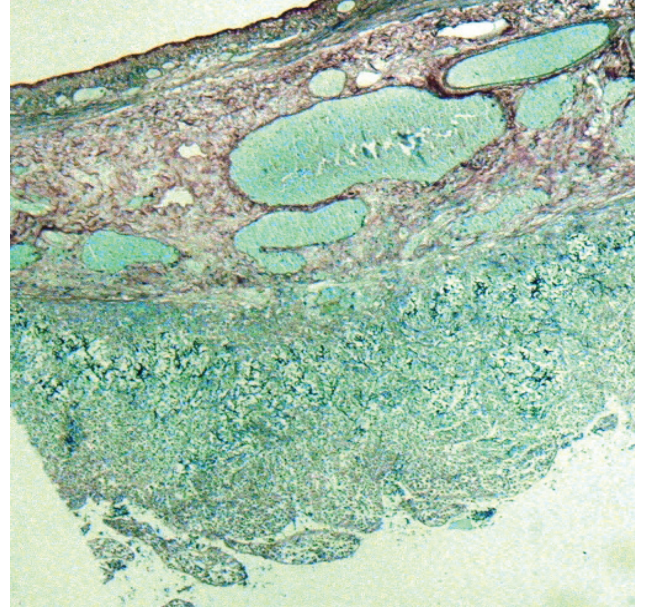
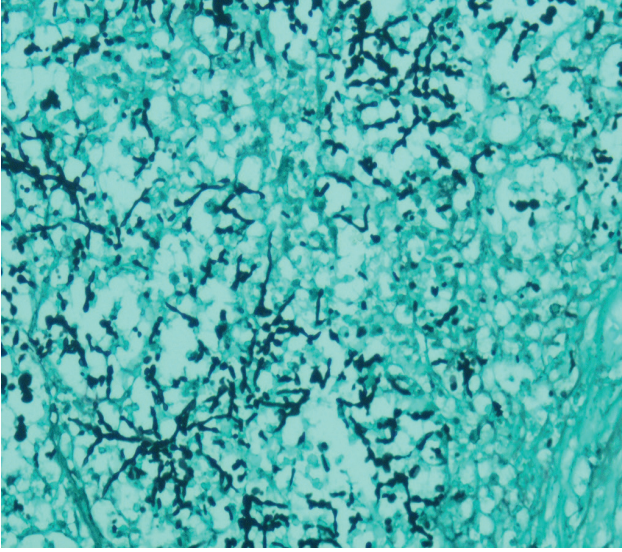


Figure 2B-2C. Grocott-Gomori methenamine-silver (GMS) stain highlighting fungal elements.

ted specimen disclosed congestion, edema, mucosal necrosis, and mild to severe perivascular inflammation. Invasive candida infection embedded in the mucosa was also observed. Presence of fungi was demonstrated by immunohistochemical staining with Grocott-Gomori methenamine-silver (GMS) and periodic acid-Schiff (PAS) (Figure 2B-2C).

We describe a case of diaphragmatic eventration with colon volvulus and accompanying invasive candida infection. Although Bochdalek hernia eventration complicated by colon volvulus has been reported

in the literature, there is not any report documenting hernia eventration complicated by colon volvulus accompanied by invasive candida infection ^(1,2).

REFERENCES

1. Ayala JA, Naik-Mathuria B, Olutoye OO. Delayed presentation of congenital diaphragmatic hernia manifesting as combined-type acute gastric volvulus: a case report and review of the literature. *J Pediatr Surg.* 2008;43:e35-9. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2007.11.015>
2. Kocakusak A, Arikan S, Senturk O, Yucel AF. Bochdalek's hernia in an adult with colon necrosis. *Hernia.* 2005;9:284-7. <https://doi.org/10.1007/s10029-004-0302-x>