ISSN 2146-2372
e-ISSN 1309-9566

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

Aralık / December 2018 Cilt / Volume 8 Sayı / Number 3

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

http://behcetuzch.saglik.gov.tr

"Izmir Dr. Behçet 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

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

Yayın Türü: Yerel Süreli
Baskı Yeri/Matbaa: LOGOS YAYINCILIK

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

BU SAYININ DANIŞMA KURULU (ADVISORY BOARD OF THIS ISSUE)

Aynur Akay
Gül Aktan
Murat Anıl
Hurşit Apa
Suna Asilsoy
Emel Ataş Berksoy
Nuri Bayram
Özlem Bekem Soylu
Mustafa Büyükavcı
İlker Devrim
A. Gülden Diniz Ünlü
Kayı Eliaçık
Hülya Ellidokuz
Binali Fırıncı
Figen Gülen
Mehmet Karacan
Akgün Oral
Esra Özer
Nuray Özgülnar
Süheyla Sürücüoğlu
Hasan Tekgül
Ayşe Tosun
Ayşen Türedi Yıldırım
Onur Yalçın
Ünsal Yılmaz

DANIŞMA KURULU (ADVISORY BOARD)

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

İÇİNDEKİLER

Klinik Araştırmalar / Clinical Investigations

Çocuk acil polikliniğine febril konvülsiyon nedeniyle başvuran hastaların demografik özellikleri ve rekürrens açısından risk faktörlerinin belirlenmesi
Demographic characteristics of patients presented to pediatric emergency department with febrile seizure and identification of risk factors for recurrence
A. AKSAY, S. KUMANDAŞ, H. PER, G. POYRAZOĞLU, H. GÜMÜŞ **159-166**

Günaşırı demir tedavisi, çocuklardaki klasik tedavinin bir alternatifi olabilir mi? Tedaviye erken yanıtın karşılaştırılması?
Is Every Other Day Iron Therapy An Alternative to Classical Treatment In Children? Comparison of Early Response to the Iron Treatment
N. AKCAN, M. ERGÜVEN, F.T. ALTIN **167-174**

Üçüncü basamak bir çocuk hastanesindeki ketojenik diyet ekibinin ketojenik diyet tedavisi deneyimleri
Experience of the ketogenic diet therapy of the ketogenic diet team in a third-line children's hospital
A. ÜNALP, G. GÜRBÜZ, S. EDİZER, B. TOKLU BAYSAL, Z. AKIŞIN, M. KÖSE, T. ÇALIK, Ü. YILMAZ **175-183**

Yaygın bir halk sağlığı sorunu: Çocuklarda koroziv madde içimi
A common public health problem: corrosive ingestion in children
M.E. ÇELİKKAYA, A. ATICI, Ç. EL, B. AKÇORA **184-188**

Hastanelere yönlendirilen adli çocuk istismarı olguları ile sağlık çalışanlarınca saptanan çocuk istismarı olgularının özelliklerinin karşılaştırılması
Comparison of characteristics of judicial child abuse cases directed to hospitals and child abuse cases detected by health care professionals
Z. SOFUOĞLU, S. CANKARDAŞ NALBANTÇILAR **189-195**

Trikotillomanisi olan çocuklarda ebeveynlik ve aile uyumu: Olgu kontrol çalışması
Parenting and family adjustment in pediatric trichotillomania: A case control study
D. ARGÜZ ÇILDIR, A. ÖZBEK, A.T. MUSTAN **196-204**

Monosensitize hastalarda alerjen immünoterapinin yeni duyarlılık gelişimine etkisi
Impact of allergen immunotherapy on the development of new sensitization in monosensitized patients
S. KARAMAN, H.F. YAVAŞ, S. BAHÇECİ ERDEM, H.T. NACAROĞLU, C.Ş. KARKINER, E. TOPRAK KANIK, D. CAN **205-210**

2004-2009 arasında hastanemizde izlenen semptomatik sitomegalovirüs enfeksiyonlu olguların değerlendirilmesi
Evaluation of symptomatic cytomegalovirus infections in our hospital between 2004 and 2009
T. DEMİRCAN, İ. DEVRİM, F. GENEL, F. ATLIHAN **211-216**

İÇİNDEKİLER (devam)

Effect of Coenzyme Q10 replacement on learning and memory performance in young rats
Yavru ratlarda koenzim Q10 replasmanının öğrenme ve bellek performansına etkisi
C. POLAT, M. EROL, Ö. BOSTAN GAYRET, Ö. YİĞİT, A. ÖZEL, E. ÖZCAN, F. METE **217-222**

Adolesan gastroözofageal reflü hastalığında anksiyete bozukluğu ve beslenme alışkanlıkları
Anxiety disorder and eating habits in adolescents with gastroesophageal reflux disease
Ö. ÖZBEYLER, K. ELİAÇIK, Ö. ÜZÜM, A. KANIK, Y. ÇAĞAN APPAK, M. KARAKOYUN, D. ORBATU, G. ENGİN ÖZYURT, N. BOLAT, M. BARAN **223-228**

Evaluation of patients admitted to the pediatric intensive care unit due to neurological problems
Çocuk yoğun bakım ünitesine nörolojik nedenlerle yatan hastaların değerlendirilmesi
G. GÜRBÜZ, R. İŞGÜDER, G. CEYLAN, H. AĞIN, A. ÜNALP **229-234**

Olgu Sunumları / Case Reports
Fetal ve postnatal dönemde rabdomiyom ve aritmi birlikteliği olan iki olgu
Two cases with rhabdomyomas and arrhythmias in fetal and postnatal period
P. DERVİŞOĞLU, M. KÖSECİK **235-238**

İzole özofagus atrezisi-metil malonik asidemi birlikteliği: Literatürdeki ilk olgu
Association of esophageal atresia without fistula and methylmalonic acidemia: The first case in the literature
A. SAYAN, M. MERT, M.O. ÖZTAN, B. HİŞMİ, S. AKBAY, G. KÖYLÜOĞLU **239-242**

A case with hemorrhagic varicella treated with continuous infusion of acyclovir: A case report
Sürekli asiklovir infüzyon ile tedavi edilen bir hemorajik suçiçeği olgusu
A. KARA, B. DEMİRAĞ, S. AYDIN, R. İŞGÜDER, G. CEYLAN, Y. OYMAK, T. HİLKAY, N. BAYRAM, H. AĞIN, İ. DEVRİM **243-246**

DİZİN ..... **V-VIII**

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2018;8(3):159-166
doi:10.5222/buchd.2018.58076

Araştırma

Çocuk acil polikliniğine febril konvülsiyon nedeniyle başvuran hastaların demografik özellikleri ve rekürrens açısından risk faktörlerinin belirlenmesi

Demographic characteristics of patients presented to pediatric emergency department with febrile seizure and identification of risk factors for recurrence

Ahu AKSAY[1], Sefer KUMANDAŞ[2], Hüseyin PER[2], Gamze POYRAZOĞLU[2], Hakan GÜMÜŞ[2]

[1]Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Sivas, Türkiye
[2]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Ana Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

ÖZ

Amaç: Febril konvülsiyon çocukluk döneminin en sık gözlenen konvülsiyon şeklidir. Bu çalışmada amacımız, febril konvülsiyon geçiren hastaların sosyodemografik özelliklerini belirleyerek etiyolojik faktörleri, rekürrens açısından risk faktörlerini ve rekürrens oranını belirlemektir.
Yöntem: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Polikliniğine ateşli havale nedeniyle başvuran ve dosyalarına ulaşılabilen 500 hastanın geriye dönük demografik özelliklerini belirleyerek etiyolojik faktörleri ve rekürrens açısından risk faktörlerini ve rekürrens oranını belirledik.
Bulgular: Çalışmamızda erkek/kız oranı 1,14/1 idi. Hastaların ortalama yaş 26,92±18,366 ay idi. Ailede febril konvülsiyon öyküsü dağılımına bakıldığında olguların %35,8'inde ailesinde febril konvülsiyon geçirme öyküsü mevcuttu. Hastaların %80,8'inde basit, %19,2'sinde ise komplike febril konvülsiyon görüldü. Çalışmamızda, hastaların %88,6'sında konvülsiyon sırasında ateş 39°C'nin altında, %11,4'ünde ise 39°C'nin üstünde idi. Çalışmamızda, hastalarda febril konvülsiyonun yineleme yüzdesi 31,6 olarak bulundu. Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak febril konvülsiyon risk faktörleri arasında çocuğun yaşının 18 aydan küçük olması ve ailede febril konvülsiyon öyküsü varlığı mevcuttu. Çalışmamızda, febril konvülsiyonda rekürrense neden olan parametreler ilk konvülsiyonu 18 aylıktan küçük yaşta geçirmiş olmak, ailede febril konvülsiyon geçirme öyküsü varlığı, ailede epilepsi öyküsü ve konvülsiyon sırasındaki vücut ısısının 39°C'den düşük olması olarak belirlendi.
Sonuç: Ailesinde febril konvülsiyon öyküsü olan, 18 aylıktan küçük yaşta febril konvülsiyon geçiren ve /veya düşük ateşte febril konvülsiyon geçiren çocuklarda febril konvülsiyonun tekrarlama olasılığı yüksektir. Febril konvülsiyon rekürrensi açısından risk faktörlerinin bilinmesi, ailelerin doğru bilgilendirilmesi, anksiyete düzeylerinin azaltılması ve gereksiz profilaktik tedavilerin önlenmesi açısından önemlidir.

Anahtar kelimeler: Febril konvülsiyon, rekürrens, risk

ABSTRACT

Objective: Febrile convulsion is the most frequently observed type of convulsion in childhood. Our aim in this study is to identify etiological factors, risk factors for recurrence and recurrence rate by determining demographic characteristics of the patients with febrile convulsions.
Methods: We identified etiological factors, risk factors for recurrence and recurrence rates by retrospectively determining sociodemographic characteristics of 500 patients with available medical files who presented with febrile convulsions to Pediatric Emergency Outpatient Department of Erciyes University.
Results: The male: female ratio was 1.14: 1. Mean age of the patients was 26.920±18.366 months. There was a positive family history of febrile convulsions in 35.8% of the patients. Simple febrile convulsions were observed in 80.8% whereas complicated febrile seizures in 19.2% of the patients. In our study, body temperature was below 39°C during convulsions in 88.6%, while it was above 39°C in 11.4% of the patients. In agreement with the literature, the risk factors for febrile convulsions included age younger than 18 months and family history of febrile convulsions in our study. In our study, the parameters causing recurrence of febrile convulsions were detected as experiencing febrile seizure before 18 months of age, family history of febrile seizure, family history of epilepsy and body temperature below 39°C during seizure.
Conclusion: The likelihood of recurrence of febrile convulsions was higher in children with positive family history for febrile seizure, those experiencing febrile convulsions before 18 months of age and/or at low body temperature. Knowing risk factors for recurrence of febrile convulsions is important for providing accurate information to parents, relieving anxiety levels and preventing unnecessary prophylactic therapies.

Keywords: Febrile seizure, recurrence, risk

Alındığı tarih: 03.04.2018
Kabul tarihi: 08.07.2018

Yazışma adresi: Yard. Doç. Dr. Ahu Aksay, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Sivas - 58000 - Türkiye
e-mail: ahukara01@hotmail.com

Bu çalışma 2013 tarihinde Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde uzmanlık tezi olarak yürütülmüştür.

Yazarların ORCİD bilgileri:

A.A. 0000-0002-8671-3604
G.P. 0000-0002-6733-4836

GİRİŞ

Febril konvülsiyon (FK) 1 ay-6 yaş arasındaki çocuklarda görülen, santral sinir sistemi (SSS) infeksiyonu haricindeki ateşli hastalıklara eşlik eden ve öncesinde neonatal konvülsiyon, afebril konvülsiyon öyküsü olmayan, diğer akut semptomatik konvülsiyon kriterlerine uymayan konvülsiyonlardır [1,3].

FK'nın ülkemizdeki sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Daha önce yapılan çeşitli çalışmalarda, febril konvülsiyonların prevalansı %2 ile %8 arasında saptanmıştır [4-7]. Görüleceği üzere FK oldukça sık görülen bir hastalıktır. Nöbet, oluştuğunda ebeveynleri ciddi anksiyeteye sürükleyen, psikolojilerini etkileyen ve zaman zaman da çocukların yaşamını tehdit edebilen bir durumdur. Biz de bu çalışma ile FK geçiren hastaların demografik özelliklerini belirleyerek etiyolojik faktörleri, rekürrens açısından risk faktörlerini ve rekürrens oranını belirlemeye çalıştık. Böylece özellikle nöbet riski olan çocukları belirleyerek ailelerini nöbet yinelemesi açısından doğru bilgilendirme ve ailelerin anksiyetelerini gidermeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Ocak 2006-Aralık 2011 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi Çocuk Acil Polikliniğine ateşli havale nedeniyle başvuran ve dosyalarına ulaşılabilen 500 hasta ile yapılmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, ilk konvülsiyonu geçirme yaşı, konvülsiyon tipi, vücut sıcaklığının derecesi, FK'da ateşe neden olan etiyolojik tanı, nöbet süresi, yineleyip yinelemediği, hastanın özgeçmiş ve soygeçmişine ait bilgiler, ailenin sosyoekonomik durumu, yapılan tetkikler, tedavi ve prognozu dosyalarından ve aileyle iletişime geçilerek sorgulandı ve değerlendirildi.

Febril konvülsiyon tanısı; hastanın 1 ay-6 yaş sınırı içinde olması, konvülsiyonla birlikte ateşin eşlik etmesi, SSS'de herhangi bir enfeksiyonunun olmaması ve konvülsiyona neden olabilecek elektrolit dengesizliği, metabolik bozukluk, intoksikasyon, travma ve patolojik nörolojik bulgu (mental motor retardasyon, serebral palsi) olmaması kriterleri ile konulmuştu. Olgular FK sınıflamasına göre basit ve komplike FK'lar olarak 2 gruba ayrıldı. On beş dakikadan uzun süren, fokal özellik gösteren ve/veya 24 saat içinde yineleyen konvülsiyonlar komplike FK olarak değerlendirildi.

Gestasyon süresi 38 haftadan erken olanlar preterm, 38-42 hafta olanlar term, 42 haftanın üzerinde olanlar ise postterm olarak kabul edildi.

Çalışma süreci içinde FK nedeniyle acile başvuran hastalar da çalışmaya dâhil edildi. Bu hastalara acilde ilk müdahalesi yapıldıktan sonra, gözlem altında tutulurken hastaların dosyalarından ve ailelerle birebir görüşülerek çalışma formu dolduruldu. Görüşme sonunda tüm ailelere FK hakkında bilgi verildi ve FK'nın yineleyebileceği, yinelemesi durumunda yapılması gerekenler ve alınması gereken önlemlerle ilgili olarak eğitim verildi.

İstatistiksel İncelemeler

Bu çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, frekans) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi (Pearson Chi-Square) veya Fisher's Exact Test kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

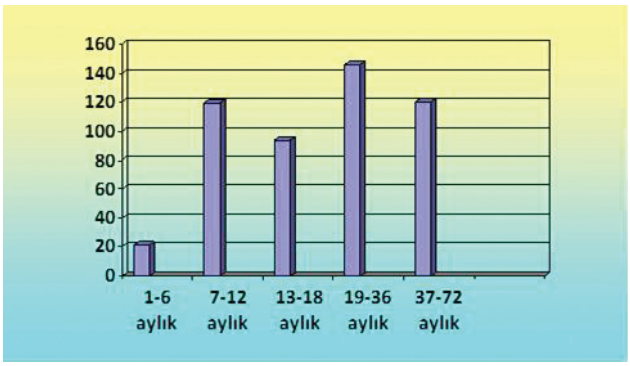
BULGULAR

Febril konvülsiyon tanısı alan olguların 233'ü (%46,6) kız ve 267'si (%53,4) erkekti. Erkek/kız oranı 1.14/1 idi. Hastaların yaşları 2-72 ay arasında değişmekteydi (ortalama yaş 26,75±17,91 ay) (Tablo 1). Hastaların %4,4'ü 1-6 ay arasında, %23,6'sı 7-12 ay arasında, %18,8'i 13-18 ay arasında, %29,2'si 19-36 ay arasında, %24,4'ü ise 37-72 ay arasındaydı. Hastaların %76'sı 3 yaşından küçüktü (Şekil 1).

Olguların gestasyonel yaşı, doğum şekli, ailelerin gelir düzeyi, ailelerin eğitim düzeyi, ailede FK ve

Tablo 1. Vakaların demografik özellikleri.

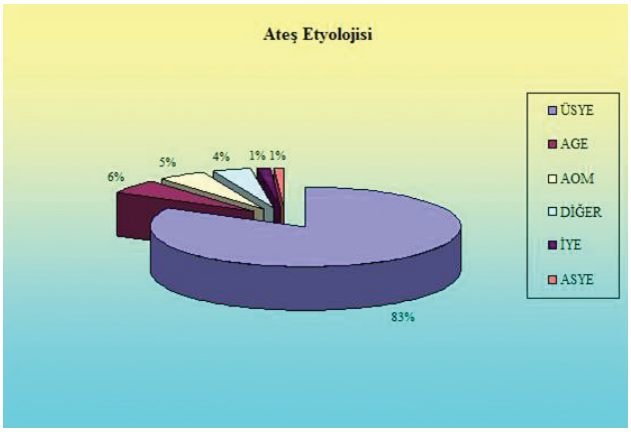
		Min-Max	Ort±SD
Yaş (ay)		2-72	26.75±17.91
		n	%
Cinsiyet	Kız	233	46.6
	Erkek	267	53.4
Gestasyon Yaşı	Preterm	78	15.6
	Term	414	82.8
	Posterm	8	1.6
Doğum şekli	Normal doğum	344	68.8
	Sezaryen	156	31.2
Ailelerin gelir düzeyi	Düşük	298	59.6
	Orta	153	30.6
	Yüksek	49	9.8
Ailede Febril Konvülsiyon	Var	179	35.8
	Yok	321	64.2
Ailede Epilepsi	Var	42	8.4
	Yok	458	91.6
		Anne	Baba
		n %	n %
Ailelerin eğitim düzeyleri	Okur-yazar değil	20 4	10 2
	İlkokul	235 47	148 29.2
	Ortaokul	103 20.6	106 21.2
	Lise	114 22.8	170 34
	Üniversite	28 5.6	66 13.2



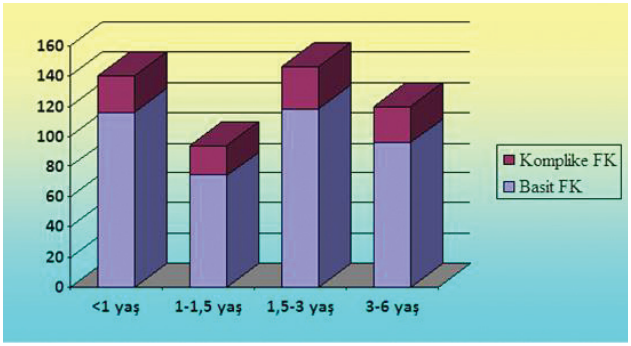
Şekil 1. Olguların yaşlara göre dağılımı.

epilepsi öyküsü gibi demografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Febril konvülsiyon geçiren çocuklarda infeksiyon odağına bakıldığında 414 olguda (%82,8) üst solunum yolu infeksiyonu (ÜSYE), 29 olguda (%5,8) akut gastroenterit, 24 olguda (%4.8) akut otitis media, 7 olguda (%1,4) idrar yolu infeksiyonu, 6 olguda (%1,2) alt solunum yolu infeksiyonu ve 3 olguda (%0,6) suçiçeği infeksiyonu sırasında ortaya çıkan



Şekil 2. FK geçiren olgularda enfeksiyon odağı.



Şekil 3. Yaş gruplarına göre basit ve komplike FK dağılımı.

Tablo 2. Basit ve komplike febril konvülsiyonların demografik özelliklerine göre dağılımı.

		Basit FK n (%)	Komplike FK n (%)	p
Yaş	≤12 ay	116 (%83)	24 (%17)	0.711
	13-18 ay	74 (%78.7)	20 (%21.3)	
	19-36	118 (%81)	28(%19)	
	>36 ay	96 (%80)	24 (%20)	
Cinsiyet	Kız	189 (%81.1)	44 (%18.9)	0.867
	Erkek	215 (%80.5)	52 (%19.5)	
Ailede Febril Konvülsiyon	Var	145 (%81)	34 (%19)	0.931
	Yok	259 (%80.7)	62 (%19.3)	
Ailede Epilepsi	Var	37 (%88.1)	5 (%11.9)	0.210
	Yok	367 (%80.1)	91 (%19.9)	

Ki-kare testi kullanıldı.

ateş sırasında FK gözlenmişti. Beş olgunun (%1) ise ilk muayene ve izlemleri sırasında ateş nedeni belirlenememişti (Şekil 2).

Basit FK'lı olguların sayısı 404 (%80,8), komplike FK'lı olguların sayısı ise 96 (%19,2) olarak bulunmuştur.

Febril konvülsiyonu 1 yaş altında geçiren 140 olgunun, 116'sında (%83) basit FK, 24'ünde (%17) komplike FK görülmüştür. Konvülsiyonu 1-1,5 yaş arasında geçiren 94 olgudan 74'ünde (%78,7) basit FK, 20'sinde ise (%21,3) komplike FK görülmüştür. On sekiz ay-3 yaş arasındaki olguların %81'i basit, %19'u komplike FK geçirmişti. Üç yaşın üstündeki olguların ise %80'i basit FK geçirmişti. Yaş ile geçirilen konvülsiyon tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p=0,711) (Şekil 3) (Tablo 2).

Febril konvülsiyon tipi ile cinsiyet araştırıldığında; 233 kız hastanın 189'unda (%81,1) basit FK, 44'ünde (%18,9) komplike FK, 267 erkek hastanın da 215'inde (%80,5) basit FK, 52'sinde (%19,5) komplike FK görülmüştür. Cinsiyet ile geçirilen konvülsiyon tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p=0,867) (Tablo 2).

Çalışmamızda, 1. derece akrabalarında FK geçirme öyküsü olan 179 hastanın 145'inde (%81) basit FK, 34'ünde (%19) ise komplike FK görülürken, 1. derece akrabalarında FK geçirme öyküsü olmayan 321 hastanın 259'unda (%80,7) basit, 62'sinde (%19,3) ise kompike FK görülmüştür. Birinci derece akrabalarında FK öyküsünün olması ile geçirilen konvülsiyon tipi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p=0,931) (Tablo 2).

Çalışmamızda, 1. derece akrabalarında epilepsi öyküsü olan 42 hastanın 37'sinde (%88,1) basit FK, 5'inde (%11,9) ise komplike FK görülürken, 1. derece akrabalarında epilepsi öyküsü olmayan 458 hastanın 367'sinde (%80,1) basit, 91'inde (%19,9) ise kompike FK görülmüştür. Birinci derece akrabalarında epilepsi öyküsünün olması ile geçirilen konvülsiyon tipi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p=0,210) (Tablo 2).

Basit FK geçiren 404 hastanın 266'sının (%65,8) ilk nöbetiydi. Yüz otuz sekizinin (%34,2) ise bir veya birden fazla basit FK öyküsü mevcuttu. Doksan altı komplike FK'lı hastanın ise 20'si (%20,8) daha önce bir veya birden fazla sayıda FK geçirmişti. Toplam rekürrens oranı %31,6 olarak bulundu.

Hastaların 443'ünde (%88,6) konvülsiyon sırasında ateş 39ºC ve altında, 57'sinde (%11,4) ise 39ºC'nin üstünde idi.

Hastaların 28'inin (%5,6) annesi gebelikte sigara, 157'si (%31,4) kahve içmiş olarak kaydedilmişti ve 8'inin (%1,6) annesi 2'si tiroit hastalığı, 3'ü hipertansiyon, 3'ü de epilepsi nedeniyle olmak üzere ilaç kullanımı belirtmişti.

Hastaların 20'si (%4) anneleri tarafından hiç emzirilmemişti. Yüz on yedisi (%23,4) 1-6 ay süre ile 363'ü (%72,6) ise 6 aydan uzun süre ile anneleri tarafından emzirilmişlerdi. Altı aydan küçük olan 11 hasta da hâlen emzirilmekteydiler. Çalışmamızda, 6 ay ve daha uzun süre anne sütü alan hastalarımızla hiç anne sütü almayanları karşılaştırdığımızda, FK'nın yinelemesi açısından bir fark saptamadık. Nöbet çeşidi açısından bakıldığında ise anne sütü alanlarda komplike FK hiç anne sütü almayanlara göre daha azdı, fakat bu farklılık istatistiksel olarak anlamlılık seviyesinde değildi (p>0,05).

Cinsiyet ile geçirilen nöbet sayısı karşılaştırıldığında ilk nöbetle gelen hastaların %52,3'ü kız, %47,7'si erkek hastayken, birden fazla nöbet geçirme öyküsü olan hastaların %34,2'si kız, %65,8'i erkek hastaydı. Rekürrensin erkek cinsiyette daha fazla olduğunu gösteren bu bulgular istatistiksel olarak

Tablo 3. Ailede febril konvülsiyon ve epilepsi öyküsü ve ilk nöbet yaşının rekürrensle ilişkisi.

	Ailede Febril Konvülsiyon		Ailede Epilepsi		İlk Nöbet Yaşı (ay)		
	Var	Yok	Var	Yok	0-12	12-18	>18
Birinci Nöbet	77 (%22.5)	265 (%77.5)	20 (%5.8)	322 (%94.2)	130 (%38)	69 (%20.2)	143 (%41.8)
≥2 Nöbet	102 (%64.6)	56 (%35.4)	22 (%13.9)	136 (%86.1)	69 (%43.7)	33 (%20.9)	56 (%35.4)
p	.000		0.002			0.142	

anlamlı olmasa da klinik olarak anlamlı kabul edildi.

İlk FK'sı olan hastaların %22,5'inin ailesinde FK öyküsü mevcut idi. Daha önce FK öyküsü olan hastaların ise %64,6'sının ailesinde FK öyküsü mevcut idi. İlk FK'sı olan hastaların %5,8'inin ailesinde epilepsi öyküsü mevcutken, daha önce FK öyküsü olan hastaların ise %13,9'unun ailesinde epilepsi öyküsü mevcut idi. Ailede FK veya epilepsi öyküsü ile FK rekürrensi açısından istatiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0,000 ve 0,002) (Tablo 3).

Daha önce FK öyküsü olan 158 hastanın ilk FK'yı geçirme yaşları değerlendirildiğinde, %43,7'si 1 yaşından küçük, %20,9'u 1-1,5 yaş arasında, %35,4'ü 1,5 yaşından sonra ilk FK'yı geçirmişti. Çalışmamızda, ilk nöbet geçirme yaşı ile FK rekürrensi açısından ilişki saptanmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,142) (Tablo 3).

Olguların 100'üne (%20) en az bir görüntüleme tetkiki yapılmıştı. Kırk bir (%8,2) hastaya bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) çekilmişti ve bu hastaların 3'ünde (%0,6) patolojik sonuç alınmıştı. Altmış dokuz (%13,8) hastaya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çekilmişti ve 14'ünde (%2,8) patolojik sonuç alınmıştı. Çekilenlerin %50'si komplike febril konvülsiyon geçirmişti, geri kalanı ise basit febril konvülsiyon geçirmişti fakat bu hastaların hepsinin daha önce bir veya daha fazla basit febril konvülsiyon geçirme öyküsü mevcuttu. Hastaların 7'sinde serebral atrofi, 5'inde korpus kallozumun ince olması, 2'sinde hipokampal skleroz, 2'sinde araknoid kist ve 1'inde bazal ganglionlarda kalsifikasyon saptandı. Hipokampal skleroz saptanan 2 hastanın biri 30 dakikadan uzun konvülsiyon geçirmiş olup, febril status olarak değerlendirilmişti.

Olguların 131'ine (%26,2) Elektroensefalografi (EEG) çekilmişti ve bu hastaların 44'ünün EEG'si normal, 87'sinin EEG'si patolojik olarak saptandı. Komplike FK geçiren hastaların 62'sine (%64,5) EEG çekilmişti, çekilenlerin %75,8'inin EEG'si patolojik olarak saptanmıştı. Basit FK geçiren hastaların ise 69'una (%17) EEG çekilmişti. Bu hastaların tamamı birden fazla FK geçirmişti. Bu hastaların %43'ünde EEG'de patoloji saptanmıştı. EEG'de belirlenen patolojiler arasında keskin dalga ve yavaş dalga aktivitesi varlığı mevcuttu.

Tedavi başlanan 209 hastanın 107'sine (%51) fenobarbital, 102'sine (%49) valproik asit başlanmıştı. Tedavi başlanan 209 hastanın 90'ı (%43) komplike FK idi. Diğer hastalardan 105'i daha önceden en az bir basit FK geçirmiş olan basit FK'lı hastalardı. Geriye kalan 14 hasta ise ilk kez konvülsiyon geçiren basit FK'lı hastalardı.

TARTIŞMA

Febril konvülsiyonlar, 1 ay-6 yaş arasında görülmekte ve 18 aylık yaş grubunda pik yapmaktadır. En sık görülen yaş grubu ise 12-30 ay arasıdır [8]. Yüzde 6-15'i 4 yaşından sonra ortaya çıkar ve 6 yaşından sonra görülmesi enderdir [9]. Okumura ve ark.'nın [10] yapmış olduğu bir çalışmada, FK için yaş aralığı 7-69 ay ortalama 25 ay, Ling'in [11] çalışmasında ise, yaş aralığı 1-77 ay, ortalama yaş 19.8 ay olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda, yaş aralığı 2-72 ay arasındaydı. Hastaların %76'sı 3 yaşından küçük, %50'si ise 12-36 aylık idi. Okumura ve ark.'nın [10] 203 FK'lı hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmalarında, E/K oranı 1.3/1, Knudsen'in [12] yapmış olduğu çalışmada bu oran 1.4/1, ülkemizde Özmen ve ark.'nın [13] yapmış olduğu çalışmada ise 1.36/1 olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak erkek/kız oranı 1.14/1 olarak bulduk.

Çalışmamızda, komplike FK oranı literatüre göre biraz daha düşük (%19,2) olarak bulunmuştur. Nelson ve ark. [14] çalışmalarında komplike FK oranını %28, Shinnar ve ark. [15] %35, Verotti ve ark. [16] ise %27,2 olarak bildirmiştir.

Çalışmamızda, geçirilen FK tipi ile yaş, cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık. Berg ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, FK için risk faktörleri arasında prematürite de bildirilmiştir [17]. Gestasyon yaşı ile nöbet çeşidi ya da rekürrens açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

Çalışmamızda, FK'nın görülme sıklığının ve rekürrensin sosyoekonomik durumla bir bağlantısı olmadığını saptadık. Tosun ve ark. [18] yineleyen FK'lı çocuklarda 9 risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. Bu faktörleri cinsiyet, oturdukları konut, gelir

düzeyi, ailede febril konvülsiyon öyküsü, ailede epilepsi öyküsü, ateş düzeyi, ateş süresi, nöbetin tipi ve yaş olarak belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak hastaların oturdukları konutun kentsel olmayan bir merkezde olmasının ve gelir düzeyinin düşük olmasının febril nöbet yinelemesi açısından önemli risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir.

Daha düşük ateş derecelerinde ve ilk 1 saat içinde yükselen, hızlı pik yapan ateş yüksekliği durumlarında FK riski artmaktadır. Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak biz de daha düşük ateş derecelerinde FK riskinin arttığını belirledik. İran'da yapılan bir çalışmada, [19] ilk FK'yı 9 ay ile 5 yaş arasında geçiren 80 çocuk ile ateşi olan fakat konvülsiyon geçirmeyen 80 çocuğu karşılaştırmışlar. Vücut ısısı FK geçiren olgularda ortalama 38.9ºC kontrol grubunda 38.3ºC olarak ölçülmüş, diğer çalışmaların aksine yüksek vücut ısısının FK riskini arttırdığını bildirmişlerdir. Hastalarımızın bilgilerini dosyalarından ve aileleriyle görüşmelerimizden elde ettiğimiz için çalışmamızda, ateşin yükselme süresi ve FK riski arasındaki ilişki hakkında veri elde edemedik.

Febril konvülsiyonda ateş nedeni büyük çoğunlukla ÜSYE'dir; bunun dışında otitis media, pnömoni, idrar yolu infeksiyonu da olabilir. Ürdün'de yapılan bir çalışmada, [19] 203 FK olgusu değerlendirilmiş ve ateş nedeni olarak ÜSYE %53 oranında bildirilmiştir. Ranthala ve ark. [20] ise çalışmalarında, 144 olgunun 78'inde (%54) ateş nedeninin ÜSYE olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda bu oran %82.8 idi.

Febril konvülsiyon geçiren çocukların %30-40'ında FK yineler. Rekürrens için en önemli risk faktörleri nöbetin 1 yaş altında başlaması ve aile öyküsüdür [8]. Konvülsiyon sırasında ateşin düşük derecede olması ve nöbet öncesinde ateşin kısa sürmesi diğer risk faktörleridir. Canpolat ve ark.'nın [21] bildirdiği çalışmada, FK rekürrensi %25,4 olarak bulunmuş, birinci derece akrabalarında FK öyküsü olanlarda 7,11 kat, konvülsiyon öncesi ateş süresi <1 saat olanlarda 17,8 kat, nöbet öncesi ateşi <39ºC olanlarda ise 17.55 kat artmış rekürrens riski saptamışlardır. FK'da genetik faktörler önemli rol oynar. Ailede FK öyküsü olması kesin risk faktörüdür. Anne veya babada FK öyküsü tüm FK'lı hastaların %17'sinde, kardeşlerde FK öyküsü %20-25'inde pozitiftir, gen lokusü olarak ise 8q13-q21, 19q13, 6q22-q24 bildirilmiştir [22,23]. Çalışmamızda, biz de ailede FK ve epilepsi öyküsü varlığının diğer çalışmalarda olduğu gibi rekürrens için risk oluşturduğunu saptadık. İlk nöbeti olan hastaların yarıdan azının erkek olmasına rağmen, birden fazla nöbet geçirme öyküsü olan hastaların yaklaşık 2/3'sinin erkek cinsiyette olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da rekürrens için erkek cinsiyetin de bir risk faktörü oluşturabileceği ve bu konuda çalışmamızdan daha büyük örneklem sayısı ile yapılacak olan gelecek çalışmalara gereksinim olduğu düşüncesindeyiz.

Anne sütünün çocukluk çağında birçok hastalıktan koruyucu olduğu bilinmektedir [24]. Anne sütünün FK yönünden koruyuculuğunu araştırmak amacıyla, çalışmamızda hastalarımızın kaç ay anne sütü aldığını sorguladık. Çalışmamızda, 6 ay ve daha uzun süre anne sütü alan hastalarımızla hiç anne sütü almayanları karşılaştırdığımızda FK'nın yinelemsi açısından bir fark saptamadık.

Basit FK'da beyin görüntülemesi rutin olarak gerekli değildir. Fakat bizim basit FK'lı hastalarda literatüre göre daha fazla oranda görüntüleme yapılmış olmakla birlikte, bu hastaların tamamı birden fazla basit FK geçirmiş olması nedeniyle intrakranial bir patoloji düşünülerek yapılmış olması olasıdır. Ancak özetle çalışmamızda FK'lı hastalarda görüntüleme metotlarının gereksiz yapıldığını belirledik. Fakat hastalarımızın 7'sinde serebral atrofi, 5'inde korpus kallozumun ince olması, 2'sinde hipokampal skleroz, 2'sinde araknoid kist ve 1'inde bazal ganglionlarda kalsifikasyon saptamamız, seçilmiş olgularda görüntüleme yapılmasının önemini göstermesi açısından önemlidir. Görüntüleme yöntemi olarak daha ulaşılabilir ve daha kısa sürede yapılıyor olması nedeniyle acil şartlarda BBT yeğlemişti, elektif şartlarda ise MRG yeğlemişti. Basit FK'da EEG çekilmesinin gereksiz olduğunu bilmemize rağmen, iki veya daha fazla basit FK geçirmiş olan hastaların bir kısmına (%17) EEG çekmiş olmamız klinikte fazla şüpheci davrandığımızı ve bu yüzden maliyeti artırıcı

ve zaman alıcı bir işlem yaptığımızı da görmemizi sağladı. Komplike FK'da öncesinde nöromotor gelişim bozukluğu ve ailede FK öyküsü olan olgularda EEG anormalliği saptanabilmesine karşın epileptiform deşarjların tanısal ve prognostik değeri olmadığı gösterilmiştir [25,26]. Çalışmamızda, olguların 131'ine (%26,2) EEG çekilmişti ve bu hastaların 44'ünün EEG'si normal, 87'sinin EEG'si patolojik idi.

Febril konvülsiyonlu çocuklarda en çok tartışılan konulardan biri de profilaktik antiepileptik tedavidir. Daha önceki yıllarda yapılan çalışmalarda, [27] FK'nın epilepsiye dönüşebilme olasılığı düşünülerek profilaksi önerilmekteyken, son yıllarda yapılan kapsamlı epidemiyolojik araştırmalarda [28] FK'ların santral sinir sisteminde yapısal ve bilişsel harabiyete yol açmaması nedeniyle epilepsi geliştirme riskinin çok düşük olduğu, bu yüzden de antiepileptik ilaç profilaksisinin gereksiz olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamıza aldığımız hastaların aileleriyle yeterli iş birliği sağlanamaması ve sosyoekonomik düzeylerinin düşüklüğü nedeniyle hastalarımızın çoğuna profilaktik olarak fenobarbital tedavisi başlandığı görüldü. Bu durum bizim basit FK geçiren hastalarda uygulanması gereken protokol yerine gereksiz tedavi uygulamamıza neden olmuştur.

Sonuç olarak, ailesinde FK veya epilepsi öyküsü olan, 18 aylıktan küçük yaşta FK geçiren ve/veya düşük ateşte FK geçiren çocuklarda FK'nın yineleme olasılığı yüksektir. FK rekürrensi açısından risk faktörlerinin bilinmesi, ailelerin doğru bilgilendirilmesi, anksiyete düzeylerinin azaltılması ve gereksiz profilaktik tedavilerin önlenmesi açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. National Institutes of Health Consensus Statement. Febrile seizures: Long term management in children with fever associated seizures. Pediatrics. 1980;66:1009-1112.
2. Commision on epidemiology and progosis. International League Against Epilepsy: Guidlines for epidemiologic studies on epilepsy. Epilepsia. 1993;34:592-6. https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1993.tb00433.x
3. Apak S. Pediatrik epileptoloji ve antikonvulsif ilaç tedavisi 1. baskı. İstanbul 1986; 93-114.
4. Sadleir LG, Scheffer IE. Febrile seizures. BMJ. 2007;334:307-11. https://doi.org/10.1136/bmj.39087.691817.AE
5. Nelson KB, Ellenberg JH. Prognosis in children with febrile seizures. Pediatrics. 1978;61:720-7.
6. Baunmann JR, Duffner PK. Treatment of children with simple febrile seizures. The AAP practice parameter. Ped Neurol. 2000;23:11-7. https://doi.org/10.1016/S0887-8994(00)00148-X
7. Johnston MV. Seizures in childhood. In: Nelson Textbook of Pediatrics, W.E. Nelson (ed), seventeenth edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia 2004; 1993-2009.
8. Offringa M, Bossuyt PM, Lubsen J, Ellenberg JH, Nelson KB, Knudsen FU, et al. Risk factors for seizure recurrence in children with febrile seizures: a pooled analysis of individual patient data from five studies. J Pediatr. 1994;124:574-84. https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)83136-1
9. Jensen FE, Sanchez RM. Why does the developing brain demonstrate heightened susceptibility to febrile and other provoked seizures. In: Baram TZ, Shinnar S, eds Febrile seizures. San Diego : Academic Press, 2002: 153-68. https://doi.org/10.1016/B978-012078141-6/50013-5
10. Okumura A, Uemora N, Suzuki M, Itomi K, Watanabe K. Unconsciousness and delirious behaviorin children with febrile seizures.Pediatr Neurol. 2004;30:316-9. https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2003.10.010
11. Ling SG. Febrile Convulsions: Acute seizures characteristics and anti-convulsant therapy. Annals of Tropical Ped. 2000;20:227-30. https://doi.org/10.1080/02724936.2000.11748139
12. Knudsen FU. Febrile seizures-treatment and outcome. Brain Dev. 1996;18(6):438-49. https://doi.org/10.1016/S0387-7604(96)00059-9
13. Özmen M, Çalışkan M. Febril konvülsiyonlar. İst Çocuk Kliniği Dergisi. 1995;30:116-21.
14. Nelson BK, Ellenberg HJ. Prenatal and perinatal antecedents of febrile seizures. Ann Neurol. 1990;27:127-31. https://doi.org/10.1002/ana.410270206
15. Shinnar S, Glauser TA. Febrile seizures. J Child Neurol. 2002;17:44-52. https://doi.org/10.1177/08830738020170010601
16. Verotti A, Latini G, Di Corgia G, Giannuzzi R, Salladini C, Trotta D, Chiarelli F, Intermittent oral diazepam prophyaxis in febrile convulsions: Its effectiveness for febrile seizure recurrence. Eur J Ped Neurol. 2004;8:131-4. https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2004.01.008
17. Berg AT, Shinnar S, Hauser WA et al. A prospective study of recurrent febrile seizures. N Eng J Med. 1992;327:1122-5. https://doi.org/10.1056/NEJM199210153271603
18. Tosun A, Saz EU, Karapinar B et al. Convulsive status epilepticus in children: etiology, treatment protocol and outcome. Epub. 2010;20(2):115-8.
19. Abuekteish F, Daoud AS, al-Sheyyab M, Nou'man M. Demographic characteristics and risk factors of first febrile seizures: a Jordanian experience.Trop Doct Jan. 2000;30(1):25-7. https://doi.org/10.1177/004947550003000113
20. Ranthala H, Uhari M, Tarkka H. Viral infections and recurrences of febrile convulsions. J Ped. 1990;116:195-9. https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)82874-4
21. Canpolat M, Per H, Gümüş H ve ark. Kayseri İli Febril Konvülsiyon Prevalansının Araştırılması; Febril Konvülsiyon Rekürrensi ve Epilepsi Gelişimi İçin Risk Faktörlerinin Belirlenmesi. XV. Ulusal Çocuk Nörolojisi Kongresi Özet Kitabı 2013; 93-4.
22. Yakut A. Febril konvulziyon. T Klin J Ped Sp Iss. 2003;1:119-

27.
23. Berg AT, Shinnar S. Darefsky AS. Predictors of recurrent febrile seizures. Arch Ped Adolesc Med. 1997;151:371-8. https://doi.org/10.1001/archpedi.1997.02170410045006
24. American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics. 2012;129:827-41. https://doi.org/10.1542/peds.2011-3552
25. Sofianov N, Emoto S, Kutuvec M et al. Febrile seizures. Clinical characteristics and initial EEG. Epilepsia. 1992;33:52-7. https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1992.tb02282.x
26. Maytal J, Steele R, Eviator L, Novak L. The value of early postictal EEG in children with complex febrile seizures. Epilepsia. 2000;41:219-21. https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb00143.x
27. Wallace SJ. Febrile seizures. Epilepsi. 1996;2(1):28-33.
28. Hirtz D. Febrile seizures. Pediatr Rev. 1997;18:5-9. https://doi.org/10.1542/pir.18-1-5

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2018;8(3):167-174
doi:10.5222/buchd.2018.42275

Araştırma

Günaşırı demir tedavisi, çocuklardaki klasik tedavinin bir alternatifi olabilir mi? Tedaviye erken yanıtın karşılaştırılması†

Is Every Other Day Iron Therapy An Alternative to Classical Treatment In Children? Comparison of Early Response to the Iron Treatment

Neşe AKCAN, Müferet ERGÜVEN, Fatma Tuba ALTIN

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Demir eksikliği anemisi, özellikle bebekler ve çocuklar için önemli bir halk sağlığı sorunudur. Ağız yoluyla verilen demir tedavisi ucuz, güvenli ve etkilidir. Bu çalışma, demir eksikliği anemisinde oral ferröz demirin, günlük ve günaşırı olmak üzere iki farklı tedavi şeklini karşılaştırmak üzere tasarlanmıştır.
Yöntem: Yaşları 3 aydan 18 yaşına kadar olan, demir eksikliği anemisi tanısı almış çocukları içeren açık etiketli bir çalışma gerçekleştirildi. Demir eksikliği anemisi olan yüz altmış yedi çocuk randomize olarak iki gruba ayrıldı. Birinci grupta klasik tedavi uygulanan 96 çocuk, ikinci grupta ise birinci grubun yaş ve cinsiyetlerine uyan 71 çocuk yer aldı. Birinci grup günlük demir tedavisi alırken, ikinci gruba 48 saat aralıklarla, haftada 3 ya da 4 gün olacak şekilde demir tedavisi aynı dozdan uygulandı. Her iki grupta da tedavi öncesi, 10. gün ve bir aylık süre sonundaki hematolojik parametreler değerlendirildi.
Bulgular: Her iki grubun parametreleri karşılaştırıldığında, hemoglobin, kırmızı hücre dağılım genişliği, ortalama eritrosit hacmi, serum demiri ve ferritin düzeyleri açısından klasik ve aralıklı tedavi grupları arasında fark yoktu. İki grup arasındaki anlamlı tek fark 10. gündeki transferin saturasyon düzeyleriydi. Tüm değerlerin yüzdelik değişimi karşılaştırıldığında ise ilk 10 gündeki hemoglobin yüzdelik değişimi ile 10. günden, 1. aya kadar olan süredeki hemoglobin yüzdelik değişimi gruplar arasında farklılık gösteriyordu.
Sonuç: Oral demir preparatları, alternatif tedavi rejimleriyle de demir eksikliğini düzeltebilir. Bu çalışmanın sonuçları, aralıklı demir tedavisini, demir eksikliği anemisinin tedavisinde daha pratik, etkili, daha güvenli, ucuz ve yönetilebilir bir alternatif tedavi olarak desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: Aralıklı demir tedavisi, demir eksikliği anemisi, demir tedavisine uyum, ferröz sülfat

ABSTRACT

Objective: Iron deficiency anemia is an important public health problem, especially for infants and children. Oral iron supplements provide cheap, safe, and effective treatment. This study was designed to compare treatment of iron deficiency anemia with oral ferric citrate given at daily or alternate day dosages.
Method: Infants and children aged between 3 month and 18-year diagnosed as iron-deficiency anemia were included in study. An open label trial was performed. One hundred and sixty-seven children with iron deficiency anemia were randomly divided into two groups. The conventional daily treatment was applied to Group 1 (n=96) whereas intermittent iron therapy was applied to age-, and gender-matched patients in Group 2 (n=71). Group 1 received daily doses of ferrous iron supplements, while Group 2 patients were administered these supplements at every 48 hours, that is 3-4 days a week. Hematological parameters were evaluated in both groups before treatment, after 10 days, and at the end of a month
Results: When the hematological parameters were compared, there were no statistically differences between hemoglobin, red cell distribution width, mean corpuscular volume, serum iron, and ferritin levels of conventional and intermittent treatment groups. The only significant difference between the two groups was the transferrin saturation levels on the 10th day. When percentage changes in all values were compared, percentage change in hemoglobin values within the first 10 days and the interval between the 10th day to 1 month varied among groups.
Conclusion: Oral iron supplements may also improve iron deficiency with alternative treatment regimens. The results of this study support intermittent iron therapy as a more practical, effective, safer, cheaper and manageable alternative therapy for the iron deficiency anemia.

Keywords: Compliance with iron therapy, intermittent iron therapy, iron deficiency anemia, ferrous sulphate

Alındığı tarih: 26.04.2018
Kabul tarihi: 27.07.2018

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Nese Akcan, East Avenue Near East University 99138 Nicosia - Cyprus
e-mail: dr.neseakcan@gmail.com

†Çalışma daha önce İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi 36. Pediatri Günlerinde 8-11 Nisan 2014 de poster olarak sunulmuştur ve poster 3. lük ödülüne laik görülmüştür.

Yazarların ORCİD bilgileri:

N.A. 0000-0003-2583-5736
M.E. 0000-0002-3255-1208
F.T.A. 0000-0002-0188-2186

GİRİŞ

Demir eksikliği anemisi (DEA) tüm dünyada sık rastlanan ancak gelişmekte olan ülkelerde sıklığı daha da fazla olan nutrisyonel bir eksikliktir [1,2]. Büyüme ve gelişme sırasında artan eritropez nedeniyle en fazla çocuk ve adolesan döneminin sorunu olmaktadır. Demir (Fe) eksikliği sonucunda gastrointestinal, kardiyovasküler, kas iskelet, santral sinir sistemi ve immun sistem etkilenmektedir [2,3]. DEA'nin, toplum sağlığı sorunu olarak tanımlanmasının üzerinden uzun bir süre geçmesine rağmen, henüz insidansında önemli bir düşüş sağlanamamıştır. Ülkemizde çocukluk yaş grubunda yapılan çeşitli araştırmalarda DEA'nin sıklığı %15,2 ile %62,5 arasında bildirilmiştir [4,5]. Üç ya da dört ay süre ile kullanımı önerilen, günde 2-3 kez verilen ve beslenme düzeni ile saat ayarlamaları gerektiren bu tedaviye uyum zordur. Ayrıca Fe^{+} 2 değerlikli preparatlar tatları nedeniyle uyumu daha da güçleştirmektedir [6-9]. Demir tedavisinin uzun sürmesi, her gün ilaç almayı gerektirmesi ve tüm bunların beraberinde uyum sorunlarını getirmesi, tedavide başarısızlığa neden olabilmektedir [7].

Yaklaşık 15 yıl öncesine kadar demir emiliminin moleküler mekanizması hakkında çok az şey bilinirken, 1997'de divalan metal taşıyıcı 1'in (DMT1) keşfinden sonra bu alanda hızlı gelişmeler olmuştur [10]. Artık bağırsak epitel hücre yüzeyindeki taşıyıcıların demirle sature olduğunda daha fazla demirin emilemediği de bilinmektedir [7,11]. Bu nedenler pratik uygulamalarda alterne tedaviler gündeme gelmiştir. Bunun sonucunda demir eksikliğinin daha sık görüldüğü gelişmekte olan ülkelerden son yıllarda günlük tedaviye alternatif olarak, haftada tek, iki ve üç doz olacak şekilde verilen demir tedavileri ile başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir [12-22]. Özellikle uyum sorunu yaşanan çocuklarda bu yeni tedavi akımının etkin bir tedavi protokolü olarak rutin uygulamalarda kullanılması söz konusu olabilir. Ancak bu konudaki bilgi birikimi halen yetersizdir.

Bu çalışmanın amacı, ülkemizde ve dünyada uygulanmakta olan, çocuklardaki klasik demir eksikliği tedavisine uyumun daha iyi olduğu, daha pratik, güvenli ve maliyeti daha düşük bir alternatif tedavi önerisi sunmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalının, Genel Pediatri polikliniklerinde 15 Eylül 2012-15 Haziran 2013 tarihleri arasında demir eksikliği anemisi tanısı alan, 3 ay-18 yaş arası hastalar ile prospektif olarak yürütüldü. Çalışma başlamadan önce yerel Etik Kuruldan onay alındı (Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu 28.08.2012, karar no: 25/V). Ayrıca çalışmaya katılan her anne ya da baba bilgilendirildi ve yazılı onayları alındı.

Çalışmaya, klinik ve laboratuvar olarak demir eksikliği anemisi tanısı alan (Hb: yaşa ve cinsiyete göre -2 standart sapmanın altında, transferrin satürasyonu <%16, ferritin <15 ng/mL), daha önce anemi nedeniyle son üç ay içerisinde tedavi ya da demir profilaksisi almamış çocuklar dahil edildi. Bilinen bir kan hastalığı (talasemi, hemoglobinopatiler, edinsel veya herediter aplastik anemi, hemolitik anemiler, herediter sferositoz gibi eritrosite özgü yapısal bozukluklar, eritrosit enzim bozuklukları, ilaca bağlı anemiler vb.), kan kaybı, kronik bir hastalığı (kronik enfeksiyonlar, kronik böbrek yetmezliği, bağ dokusu hastalıkları, karaciğer hastalıkları, yaygın neoplazmlar) ya da orta-ağır malnutrisyonu olanlar çalışmadan dışlandı. Başlangıçta çalışma kapsamına alınan toplam 201 hastadan 19'u düzenli kontrollere gelmediğinden, 8'i araya giren enfeksiyonlar ile tedavisi bölündüğünden ve 7'si de tetkik edilirken talasemi minör gibi farklı bir anemi tanısı aldığından çalışma dışı bırakılarak toplam 167 hasta ile çalışma tamamlandı.

Çalışmaya dâhil edilen çocuklar randomize olarak 2 gruba ayrıldı. Klasik günlük demir tedavisi alan Grup I (n=96), aralıklı tedavi alan Grup II (n=71) ile karşılaştırıldı. İki gruba da ferröz sülfat 4-6 mg/kg/gün dozundan başlandı ve gün içinde verilen demir preparatı da günde tek veya iki dozda olacak şekilde verildi. Alternatif tedavi olarak aralıklı tedavi alan Grup II'de demir dozları arası en az 48 saat olacak şekilde düzenlendi. Böylelikle Grup II'de demir tedavisi günaşırı, yani haftada 3 ya da 4 kez olacak şekilde verildi. Hastalar bir ay süreyle izlendi. Bu hastala-

rın tedavi başlangıcındaki, takipteki 10. gün ve 1. ay sonundaki tam kan sayımı, serum demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, retikülosit yanıtı sonuçları kaydedildi. Değerlendirmeler hem kan parametrelerinin belirlenen dönemdeki değerlerinin karşılaştırılması, hem de tedavi öncesi ile 10. gün, tedavi öncesi ile 1. ay ve 10. gün ile 1. ay arası tüm değerlerin yüzdelik değişimi şeklinde hesaplandı.

Tam kan sayımı incelemesi için K3 EDTA'lı tüpe alınan 2cc kan örneği, Mindray bc-6800 cihazında otomatik olarak çalışıldı. Jelli biyokimya tüpüne alınan kan örneklerinde de demir ve demir bağlama kapasitesi, ferritin düzeyleri ölçüldü. Demir ve demir bağlama için cobas 8000 cihazı, ferritin için DXI cihazı kullanıldı ve ölçümler otomatik yapıldı.

İstatistiksel Çözümleme

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken, tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametreler için Student t Test, normal dağılım göstermeyen parametreleri için ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin değerlendirmesinde de Pearson ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma 72'si (%43,1) kız, 95'i (%56,9) erkek olmak üzere toplam 167 çocuk hasta ile tamamlandı. Çalışmadaki çocukların median yaş değeri 2 yıl idi. Grupların yaş ve cinsiyetlere göre karşılaştırılması Tablo 1'de sunulmuştur.

Grupların ortalama hemoglobin (Hb), Ortalama Eritrosit Hacimi (OEH), eritrosit dağılım genişliği (RDW), serum demiri, transferrin saturasyonu ve ferritin değerleri Tablo 2'de verilmiştir. Tablo 2'de izlendiği gibi her iki grup arasında tedavi öncesi, tedavinin 10. ve 30. gününde neredeyse tüm parametreler açısından istatistiksel olarak önemli fark saptanmadı. Yalnızca tedavinin 10. gününde Grup I'de transferrin saturasyonunun anlamlı düzeyde daha düşük olduğu izlendi.

Tablo 1. Grupların sosyodemografik özellikleri.

	Klasik günlük tedavi (n=96)	Aralıklı günaşırı tedavi (n=71)	p
Cinsiyet (E/K)	61/35	34/37	<0,001*
Yaş (yıl)	4,55±5,21	2,61±3,64	0,008**

**ki-kare testi, **Student t testi*

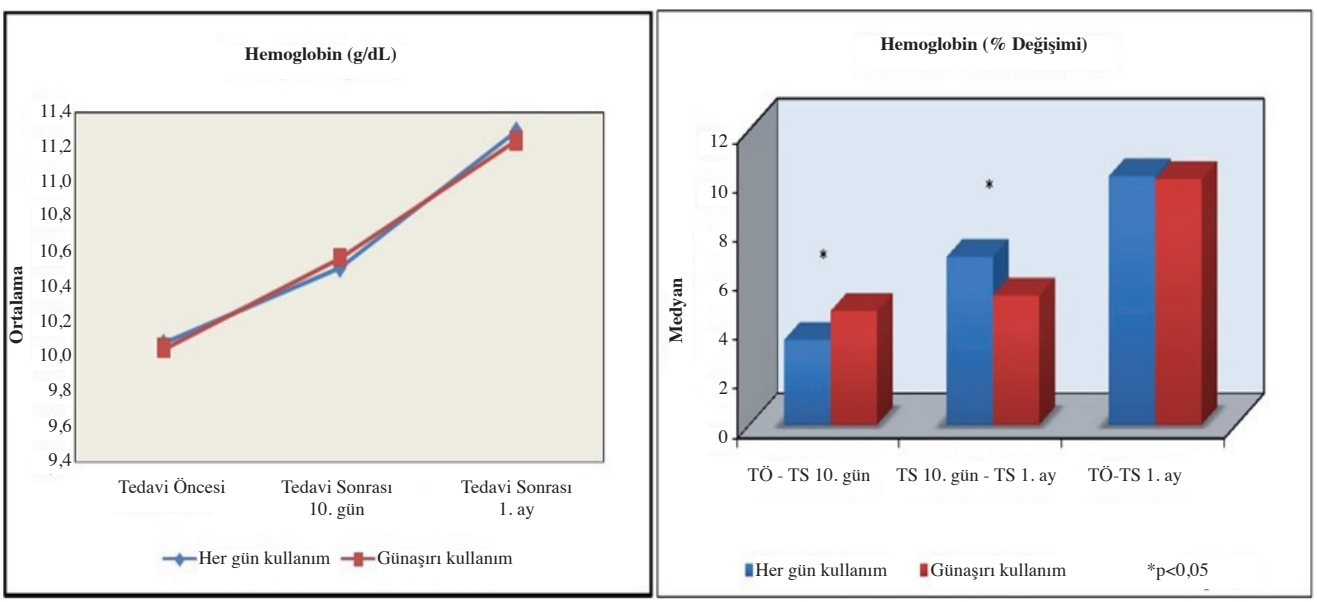
Tüm değerlerin yüzdelik değişimi karşılaştırıldığında ise, Grup II'de, ilk 10 gündeki hemoglobin yüzdelik değişiminde anlamlı düzeyde, serum demiri (p=0,074) ve transferrin saturasyonu yüzdelik değişiminde (p=0,052) ise anlamlıya yakın düzeyde artış olduğu saptandı. Buna karşılık 10. günden, 1. aya kadar olan zaman diliminde ise günlük tedavinin, hemoglobin ve transferrin saturasyonunda anlamlı düzeyde daha fazla artışa neden olduğu görülmüştür. Ancak 1. ayın sonunda her iki grupta da hemoglobin düzeylerinin eşitlendiği gözlenmiştir (Şekil 1). İki grup arasında tedavi öncesi, tedavinin 10. günü ve tedavinin 1. ay sonuçları arasındaki değişim yüzdelerinin grafiksel gösterimi Şekil 2'de sunulmuştur. Grup I ve Grup II'nin tedavi başlangıcı ve 1. ay sonu ferritin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamasına rağmen, Grup I'de ferritindeki artış tedavi öncesine göre, 1. ayın sonunda %100 olurken, Grup II'de yarısı kadar olmuştur (Şekil 2). Ancak Grup I'de 1. ayın sonunda olguların %56,3'ünde, Grup II'de ise olguların %49,32'sinde ferritin değerleri 15 ng/ml ≤ saptanmış olup, 1. ay ferritin ölçümlerinin 15 ve üzerinde olma oranları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tedavi öncesi, tedavinin 10. günü ve tedavinin 1. ay sonuçları ile bu dönemler arası değişim yüzdeleri hematokrit, RDW ve diğer tam kan sayımı parametreleri için anlamlı farklılık göstermemiştir.

Her iki grupta da 10. günde retikülosit krizi gözlenmiş olup, retikülosit değişim yüzdeleri açısından bakıldığında günaşırı kullanımda düzeltilmiş retikülosit yüzdesindeki değişim %156.42 olacak şekilde

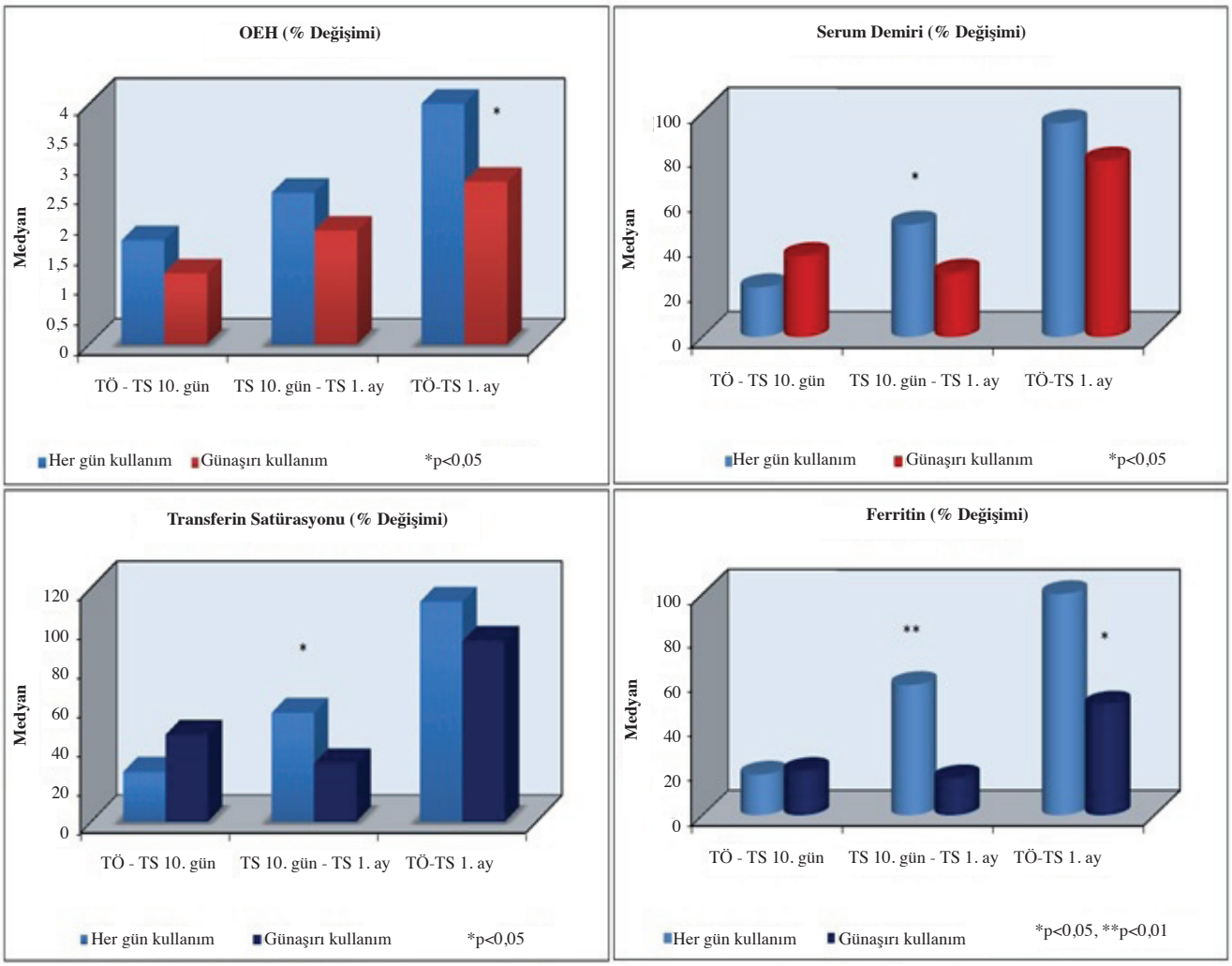
Tablo 2. Grupların tedavi öncesi, 10. gün ve 30. gün sonundaki hematolojik parametrelerinin karşılaştırılması.

		Grup 1 Ort±SD(Medyan)	Grup 2 Ort±SD(Medyan)	p
Hemoglobin (g/dL)	Başlangıç	10,08±1,21	10,05±0,91	0,876*
	10.gün	10,51±1,14	10,57±0,91	0,733*
	1.ay	11,29±1,10	11,24±0,87	0,717*
OEH (fL)	Başlangıç	70,40±7,52	71,32±6,47	0,412*
	10.gün	71,86±7,14	72,05±6,39	0,853*
	1.ay	73,37±7,81	73,63±6,13	0,814*
RDW(%)	Başlangıç	16,79±3,31	16,22±2,70	0,237*
	10.gün	16,98±3,62	16,59±2,79	0,426*
	1.ay	16,02±3,69	16,46±3,01	0,406*
Serum demiri (µg/dL)	Başlangıç	25,73±9,93(25,0)	26,20±13,78 (25,0)	0,755**
	10.gün	34,50±16,72(32,0)	48,14±42,20 (32,0)	0,190**
	1.ay	51,01±22,47(48,0)	57,56±50,73 (45,0)	0,551**
Ferritin (ng/ml)	Başlangıç	10,87±8,15 (8,0)	12,39±13,14 (10,0)	0,590**
	10.gün	13,04±9,75 (9,0)	14,41±9,80 (12,0)	0,107**
	1.ay	21,16±15,13 (16,0)	17,49±10,07 (14,0)	0,257**
Transferin satürasyonu (%)	Başlangıç	6,41±2,85 (5,9)	6,86±3,48 (6,2)	0,449**
	10.gün	8,85±4,92 (7,6)	13,25±12,81 (8,1)	0,036**#
	1.ay	13,48±6,58 (12,4)	15,85±13,64 (11,3)	0,801**

OEH: Ortalama Eritrosit Hacmi
**Student t Testi, **Mann Whitney U Test # p<0,05*



Şekil 1. Gruplara göre takipteki hemoglobin ölçümleri ve hemoglobin değişim yüzdeliği.
TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası



Şekil 2. Gruplara göre OEH, serum demiri, transferrin saturasyonu ve ferritin değişim yüzdeliği.
TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası

daha yüksek saptanırken, günlük kullanımda retikülosit değişimi %143.80 olarak izlenmiştir. Ancak 10. günde, günaşırı grupta retikülosit yanıtı daha yüksek olmasına rağmen, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,928).

TARTIŞMA

Demirin günlük yerine alternatif uygulama yöntemleri ile verilmesi halen araştırma konusudur [12-22]. Bu çalışma, özellikle sindirim sistemi yan etkileri görülen ya da tedavi uyumsuzluğu olan çocuklar için önerilebilecek böyle bir alternatif tedavinin akut bir aylık sonuçlarını sunmaktadır. Rutin uygulanan günlük demir tedavisi ile 48 saat aralıklarla uygulanan alternatif tedaviyi ilk bir aylık sonuçları ile karşılaştıran benzer bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışmamız, anemi tedavisinde değişiklik gösteren kan parametrelerinin erken dönemde farklı tedavi rejimleri ile nasıl değiştiğini ortaya koyması bakımından önem göstermektedir.

Demirin ağızdan günlük verilmesi sonucu emilimin her gün istenilen düzeyde olamayacağı düşünülür. Bunun nedeni, bir gün önce alınan yüksek miktardaki demir, ertesi gün alınan demirin emilimini azaltır ve mukozal blok etkisine yol açar [11,23,24]. Demir metabolizmasının ve hepsidinin buradaki görevinin son yıllarda daha da anlaşılması yeni ara-

lıklı tedavi ve profilaksi yaklaşımlarını doğurmuştur. Yalnızca çocuk ve erişkinlerdeki anemi tedavisi için değil, anemik olmayan çocuklarda ve gebelerde de haftalık ya da aralıklı demir profilaksisi günlük uygulamaya alternatif etkili bir yöntem olarak sunulmuştur [25-27]. Bu konuda ülkemizde ve dünyada yapılmış bazı çalışmalarda, bu hipotez desteklenmekte, ortaya çıkan net etkinin günlük tedaviden farklı olmadığı, uyumun daha iyi olduğu ve yan etkilerin de daha az gözlendiği bildirilmektedir [12,19,21,22,28]. Hatta tedavinin hepsidin üzerindeki akut etkileri araştırıldığında, 48 saat aralıklarla verilen daha yüksek doz demir tuzlarında emilimin arttığı gözlenmiştir [11]. Bizim çalışmamızda da 48 saat aralıklarla, günlük tedavi ile aynı dozda verilen demir tedavisi günlük tedavi kadar etkili bulunmuştur. Literatürde, günlük, haftalık ve haftada 2 kez 5mg/kg elementer ferröz sulfat verilmesi şeklinde düzenlenen üç ayrı tedavi rejiminde, üç aylık tedavi sonunda bakılan hemoglobin, hematokrit, serum ferritin ve ortalama eritrosit hacmi düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır [19]. Bizim çalışmamız da bir ayın sonunda iki grup arasında hemoglobin, hematokrit, ortalama eritrosit hacmi, serum ferritin ve transferrin saturasyon düzeyleri açısından anlamlı bir fark olmadığını ortaya koymuştur. Bir aylık sürede değerlendirilen bu parametreler, bu alternatif tedavi şeklinin bu dönemde etkin olduğunu göstermektedir. Bu nedenle çocukluk yaş grubunda uygulamış olduğumuz bu alternatif tedavi rejiminin, özellikle uyum sorunu yaşayan çocuklar için bir seçenek olabileceği düşünülebilir. Diğer taraftan, haftada bir gün verilen aralıklı demir tedavisi, anemi tedavisinde etkili bulunsa da günlük kadar etkili olmadığını gösteren çalışmalar da vardır [14]. Haftada bir gün verilen tedavi ile tedaviye uyum daha kolay olmuş ancak Hb yükselişi günlük tedaviye oranla daha yavaş saptanmıştır. Böylelikle, tedavinin en az dört ay verilmesi, gerekli olgularda altı aya uzatılması tartışılmıştır [14]. Yine günlük uygulamanın daha etkili olduğunu gösteren erişkin hasta popülasyonlu çalışmalar da vardır [29,30]. Profilaksi açısından bakıldığında ise, literatürde günlük ve günaşırı demir profilaksisi alan gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır [27]. Bu nedenle günlük yerine, iki günde bir profilaktik demir kullanımın uygun dozda verildiği takdirde etkili olabileceği gösterilmiştir [27].

Transferrin saturasyonunun tedavi verilmesini takiben 4. saatte maksimum seviyeye ulaştığı ve doz artışı ile anlamlı bir fark oluşturulmadığı görülmüştür [11]. Transferrin saturasyonunun tedavi uygulandığı gün yüksek seyrettiği ancak, 24 saat sonunda bazal seyiyeye geri indiği saptanmıştır. Dozun arttırılması ise 4. saatten sonra transferrin saturasyonunda geçici bir düşüklüğe neden olmuştur [11]. Bizim çalışmamızda da dikkat çeken bulgu 10. günde transferrin saturasyonunun günlük tedavi alan grupta anlamlı düzeyde düşük olması ancak bu farklılığın 30. günde gözlenmemiş olmasıydı. Bununla paralel olarak, her gün ilaç kullanan olgularda, tedavi sonrası 10. güne göre tedavi sonrası 1. ay transferin satürasyon ölçümlerindeki yüzde değişim de günaşırı ilaç kullanan olgulardan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştu. Bu veriler, tedavinin özellikle erken döneminde daha sık verilen demir tedavisinin bu literatur bilgisini destekler şekilde, transferrin saturasyonunda geçici düşüklüklere neden olabileceğini düşündürebilir.

Grup II'de ilk 10 gündeki hemoglobin yüzdelik değişimde anlamlı, serum demiri yüzdelik değişimi ve transferrin saturasyonu yüzdelik değişiminde ise anlamlıya yakın düzeyde artış olması, ancak 10. günden, 1. aya kadar olan sürede ise günlük demir kullanımıyla hemoglobin ve transferrin saturasyonunda anlamlı düzeyde daha fazla artış göstermesi dikkat çekicidir. Bu veriler de blok mekanizmasını destekler bir sonuç olarak yorumlanabilir. Günaşırı kullanım ile ilk 10 gündeki hızlı yükseliş, yine benzer bir blok mekanizması ile 10. günden sonra emilimin yavaşlamasına neden olabilir. Bu çalışma, literatürde birçok günlük ve aralıklı demir tedavisini karşılaştıran çalışma olmasına rağmen, tedavinin erken dönem ve ilk bir ay içindeki değişiklikleri araştıran benzer bir çalışmanın olmaması, mukozal blok etkisinin laboratuvar parametrelerine nasıl yansıdığını ortaya koymaya çalışması bakımından önem taşımaktadır. Ayrıca bu çalışmanın, birinci ay sonundaki bulguları, literatürde yer alan ve aralıklı tedaviyi günlük kadar etkili bulan diğer birçok çalışma ile de benzerlik göstermekte, literatür ile örtüşmektedir.

Bu çalışmada, yan etki, uyum sorgulanmasının

yapılmamış olması, tedavinin uzun dönem sonuçlarının elde edilememesi çalışmanın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Bulgularımızda aralıklı demir tedavisi günlük tedavi kadar etkin bulunmuş olsa da yan etki, uyum ve tedavi süresi gibi temel değişkenleri de araştıracak akılcı, daha uzun süreli randomize kontrollü çalışmalara halen gereksinim vardır.

Sonuç olarak, bu çalışma, literatürde yer alan diğer çalışmalardan, daha kısa süreli olması ve erken dönem yanıtını değerlendirmesi ile farklılık göstermektedir. Ancak 10. gün ve birinci ay sonunda elde edilen sonuçlar aralıklı demir tedavisini, günlük tedaviye bir alternatif olarak desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. Blood 2014;123:615-24. https://doi.org/10.1182/blood-2013-06-508325
2. Özdemir N. Çocuklarda tanıdan tedaviye demir eksikliği anemisi. Turk Pediatri Ars. 2015; 50:11-9. https://doi.org/10.5152/tpa.2015.2337
3. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. Cell 2010;142:24-38. https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.06.028
4. Tunç B. Çocuklarda demir eksikliği anemisi. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi. Türkiye Çocuk Hast Derg. 2008;2:43-57.
5. Yazıcı S, Çelik T, Seyrek K. Çocukluk çağında anemi sıklığı. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2012;2:6-9. https://doi.org/10.5222/buchd.2012.006
6. Türk Hematoloji Derneği. Çocuklarda Demir Eksikliği Anemisi Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ulusal Tedavi Klavuzu 2011; 2. Bölüm.
7. Yıldız I. Demir eksikliği anemisi. Turk Pediatri Ars. 2009;44:14-8.
8. Buchanan GR. The tragedy of iron deficiency during infancy and early childhood. J Pediatr. 1999;135:413-5. https://doi.org/10.1016/S0022-3476(99)70161-7
9. Bahar A, Karademir F, Göçmen I, Sevgican U, Gültepe M, Ziya M. Çocuklardaki demir eksikliği anemisinin tedavisinde üç değişik ilacın karşılaştırılması. Türkiye Klinikleri J Pediatr. 2002;11:1-5.
10. Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, Gunshin Y, Romero MF, Boron WF, et al. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. Nature 1997;388:482-8. https://doi.org/10.1038/41343
11. Moretti D, Goede JS, Zeder C, Jiskra M, Chatzinakou V, Tjalsma H et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. Blood 2015;126:1981-9. https://doi.org/10.1182/blood-2015-05-642223
12. Tavil B, Sipahi T, Gökçe H, Akar N. Effect of twice weekly versus daily iron treatment in Turkish children with iron deficiency anemia. Pediatr Hematol Oncol. 2003;20:319-36. https://doi.org/10.1080/08880010390203107
13. Zlotkin S, Arthur P, Antwi KY, Yeung G. Randomized controlled trial of single versus 3-times-daily ferrous sulfate drops for treatment anemia. Pediatrics 2001;108:613-6. https://doi.org/10.1542/peds.108.3.613
14. Awasthi S, Verma T, Vir S. Effectiveness of biweekly versus daily iron-folic acid administration on anaemia status in preschool children. J Trop Pediatr 2005;51:67-71. https://doi.org/10.1093/tropej/fmh065
15. Faqih AM, Kakish SB, Izzat M. Effectiveness of intermittent iron treatment of two- to six-year-old Jordanian children with iron-deficiency anemia. Food Nutr Bull 2006;27:220-7. https://doi.org/10.1177/156482650602700304
16. Hafeez A, Ahmad P. Iron deficiency anaemia: continuous versus intermittent treatment in anaemic children. J Pak Med Assoc. 1998;48:269-72.
17. Joshi M, Gumashta R. Weekly iron folate supplementation in adolescent girls - an effective nutritional measure for the management of iron deficiency anaemia. Glob J Health Sci. 2013;5:188-94. https://doi.org/10.5539/gjhs.v5n3p188
18. Sachdev HP, Gera T. Preventing childhood anemia in India: iron supplementation and beyond. Eur J Clin Nutr. 2013;67:475-80. https://doi.org/10.1038/ejcn.2012.212
19. Ermiş B, Demirel F, Demircan N, Gurel A. Effects of three iron supplementations in term healthy infants after 5 months of life. J Trop Pediatr 2002;48:280-4. https://doi.org/10.1093/tropej/48.5.280
20. Tezel G, Celkan T, Özkan A, Apak H, Yüksel L, Yıldız I. Çocukluk çağı demir eksikligi anemisi tedavisinde günlük ve haftalık demir tedavilerinin karşılaştırılması. The Journal of The Child. 2004;4:107-2.
21. Celkan T. Koruyucu demir dozunun hayatın ilk yılında günlük ve günaşırı kullanımı. Turk Pediatri Ars. 2011;46:177. https://doi.org/10.4274/tpa.46.71
22. Yılmaz R, Aral YZ, Dallar Y. Çocuklarda demir eksikliği anemisi tedavisinde ağızdan günde tek, iki veya üç doz ferröz sülfat verilmesinin karşılaştırması. Çocuk Dergisi 2011;11:102-7. https://doi.org/10.5222/j.child.2011.102
23. Provan D. Mechanisms and management of iron deficiency anaemia. Br J Haematol. 1999;105:19-26.
24. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guideline: Intermittent Iron Supplementation in Preschool and School-Age Children. Geneva: World Health Organization. Copyright (c) World Health Organization 2011; 2011.
25. Goonewardene IMR, Senadheera DI. Randomized control trial comparing effectiveness of weekly versus daily antenatal oral ironsupplementation in preventing anemia during pregnancy. J Obstet Gynaecol Res. 2018;44:417-24. https://doi.org/10.1111/jog.13546
26. Pe-a-Rosas JP, De-Regil LM, Gomez Malave H, Flores-Urrutia MC, Dowswell T. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2015;19:CD009997. https://doi.org/10.1002/14651858.CD009997.pub2
27. Arıca V, Arıca S, Tutanç M, Motor S, Onur H, Doğan M. Koruyucu demir dozunun hayatın ilk yılında günlük ve günaşırı kullanımı. Turk Pediatri Ars. 2010;45:343-7. https://doi.org/10.4274/tpa.45.34
28. Siddiqui IA, Rahman MA, Jaleel A. Efficacy of daily vs.

weekly supplementation of iron in school children with low iron status. J Trop Pediatr. 2004;50:276-8. https://doi.org/10.1093/tropej/50.5.276
29. Ruivard M, Feillet-Coudray C, Rambeau M, Gerbaud L, Mazur A, Rayssiguier Y, et al. Effect of daily versus twice weekly long-term iron supplementation on iron absorption and status in iron-deficient women: a stable isotope study. Clin Biochem. 2006;39:700-7. https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2006.02.008
30. Mumtaz Z, Shahab S, Butt N, Rab MA, DeMuynck A. Daily iron supplementation is more effective than twice weekly iron supplementation in pregnant women in Pakistan in a randomized double-blind clinical trial. J Nutr. 2000;130:2697-702. https://doi.org/10.1093/jn/130.11.2697

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2018;8(3):175-183
doi:10.5222/buchd.2018.64935

Araştırma

Üçüncü basamak bir çocuk hastanesindeki ketojenik diyet ekibinin ketojenik diyet tedavisi deneyimleri

Experience of the ketogenic diet therapy of the ketogenic diet team in a third-line children's hospital

Aycan ÜNALP, Gürkan GÜRBÜZ, Selvinaz EDİZER, Bahar TOKLU BAYSAL, Zeynep AKIŞIN, Melis KÖSE, Tansel ÇALIK, Ünsal YILMAZ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Çalışmamızın amacı, ketojenik diyet ekibimiz tarafından izlenmekte olan ilaca dirençli epilepsili bir çocuk hasta grubunun ek tedavisinde ketojenik diyetin etki ve yan etkilerini değerlendirmekti.
Yöntem: SBU Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi Polikliniği tarafından Mart-Kasım 2016 tarihleri arasında en az 6 aydır takip edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Ketojenik diyetin kontrendike olduğu hastalıklar dışlandıktan sonra ailelerden onam alınarak eğitim sonrasında diyet başlandı. Hastalar ketojenik diyet ekibi tarafından üç ayda bir klinik ve laboratuvar bulgularıyla etkinlik ve yan etkiler açısından düzenli olarak izlendi.
Bulgular: Toplamda 27 hasta, 11'i (%40,7) erkek ve 16'sı (%59,3) kız çalışmaya alındı. Hastaların yaşları 11 ay ile 15 yaş arasındaydı. Çoğunluğu fokal nöbetlere ve 15'i (%55,5) diğer nöbet tiplerine sahipti. Yüzde 77,7'si (21/27) semptomatik epilepsiydi. Retrospektif dosya taraması %74 (20/27) hastanın ≥%50 nöbet azalması, %11,1 (3/27) hastanın < %50 nöbet azalması, %14,8 (4/27) hastanın nöbetsiz ve %7,4 (2/27) hastanın nöbet artışı olduğunu gösterdi. Komplikasyon oranı %37 (10/27) idi; %14,8 (4/27) hiperlipidemi, %14,8 (4/27) ürolitiazis, %7,4 (2/27) gastrointestinal sistem semptomları şeklindeydi. Sıfır-10 yaş grubundaki 19 hastanın 15'inde ≥%50 nöbet azalması varken, 11-15 yaş grubunda 8 hastanın 6'sında ≥%50 nöbet azalması elde edilmişti. Sekiz (%29,6) hastada ketojenik diyetten sekonder yarar (motor, bilişsel ve konuşma alanlarında) sağlanmıştı.
Sonuç: Çalışmamızın sonuçları, ketojenik diyet tedavisinin ilaca dirençli epilepsili çocukların ilaç-dışı tedavisinde etkili bir yöntem olduğunu gösterdi. Olası yan etkiler bakımından bu çocukların deneyimli bir ketojenik diyet ekibi tarafından düzenli olarak izlenmeleri gerekir.

Anahtar kelimeler: dirençli epilepsi, çocuk, ketojenik diyet, tedavi, deneyim

ABSTRACT

Objective: The aim of our study is to evaluate the effect and side effects of ketogenic diet in add-on therapy for treatment-refractory epileptic children cohort followed by our ketogenic diet team.
Methods: The medical files of 27 patients who were followed up for at least 6 months between March and November 2016 in HSU Dr. Behçet Uz Children's Diseases and Surgery Training and Research Hospital Pediatric Neurology Polyclinic were evaluated retrospectively. After the diseases in which the ketogenic diet was contraindicated were excluded, the consent form was obtained from the families and the diet started after the training. Patients were monitored quarterly by our team for clinical and laboratory findings with regard to efficacy and side effects.
Results: A total of 27 patients (male, n=11; 40.7%, and female, n=16: 59.3%) aged 11 months to 15 years. participated in the study. The majority had focal seizures and 15 (55.5%) of them had other types of seizure. Most (77.7%) of them had symptomatic epilepsy. Retrospective chart review revealed that in 74%, and 11.1% of the patients number of seizures experienced decreased ≥50%, and <50%, respectively. While . 14,8% of them were seizure-free and in 7.4% of them seizure activity increased. Complications were seen in 37% of the patients which consisted of hyperlipidemia (14.8%), urolithiasis (14,8%) and gastrointestinal disorders (7.4%). Number of seizures decreased ≥ 50%, in 15 of 19 patients aged 0-11 years and in 6 of 8 patients in the 11-15 age group. In 8 (29.6%) children secondary benefits (in motor, cognitive and speech areas) were derived from ketogenic diet.
Conclusion: The results of our study showed that ketogenic diet was an efficacious non-pharmacological therapy for children with drug-resistant epilepsy. These children must be followed regularly by the experienced ketogenic diet team for potential side effects.

Keywords: refractory epilepsy, children, ketogenic diet, therapy, experience

Alındığı tarih: 30.03.2018
Kabul tarihi: 22.07.2018

Yazışma adresi: Prof. Dr. Aycan Ünalp, Atatürk Cad. No:354, Kat:6, D:12, Alsancak - 35320 - İzmir
e-mail: aycanunalp67@gmail.com

Yazarların ORCİD bilgileri:

A.Ü. 0000 0002 3611 5059
Z.A. 0000-0002-2865-4810

GİRİŞ

Epilepsi çocuklarda sık görülen bir nörolojik hastalıktır ve insidansı 41-187/100.000 olarak bildirilmektedir [1]. Epilepsinin klasik tedavisi antiepileptiklerden oluşan farmakolojik ilaç tedavisidir. İlaç dışı tedavileri ise epilepsi cerrahisi, vagus sinir uyarımı ve ketojenik diyet (KD) tedavilerini içerir. Hastaların çoğu ilaç tedavisine yanıt vermekle birlikte, hala %20-40 hasta ilaca dirençli epilepsi (İDE) haline gelmektedir [2]. Nöbetlerin kaynaklandığı odak ve/veya lezyonu olan çocuklar için cerrahi tedavi en iyi tedavidir. Ancak tüm İDE'li çocuklarda lezyon ve/veya odak bulunmamaktadır veya bazen aile cerrahi tedaviyi yeğlememektedir. Tek bir nöbetin bile fiziksel, sosyal ve psikolojik etkileri olabildiğinden KD tedavisi gibi ilaç dışı tedavilerin İDE hastalarının yaşam kalitesini yükselttiği düşünülmektedir [3].

Ketojenik diyet, farklı epilepsi tiplerine karşı güvenli ve etkili, birçok disiplinin işin içine girdiği bir epilepsi tedavisidir. Açlık antik çağlardan beri epilepsi tedavisinde kullanılmıştır. Klasik KD yüksek yağ, yeteri kadar proteinve düşük karbonhidrattan oluşan, açlığı taklit ederek ketozis oluşturmak üzere tasarlanmış bir diyettir. Yağların karbonhidrat ve proteinlere oranı 3:1 veya 4:1 olarak düzenlenir. Protein büyüme için gereken gereksinimin minimum düzeyinde verilirken karbonhidratlar kısıtlı miktarda sebze ve meyvelerden sağlanmaya çalışılır. Ketojenik diyetin hangi mekanizma ile nöbetleri azalttığı halen tam olarak bilinememektedir. Ancak KD ile birlikte glukoz çok düşük miktarda alındığından vücutta yağ asidi metabolizmasıyla keton cisimleri üretilir ve ketozis durumu sağlanarak beyinde başlıca enerji kaynağı olarak kullanılır [4].

Ketojenik diyetin orta zincirli yağ asiti diyeti (MCTD), modifiye Atkins diyeti (MAD) ve düşük glisemik indeks diyeti (LGID) olmak üzere üç formu daha vardır. Bunlardan hangisinin seçileceğine aile ve doktor birlikte karar verirken, her üç tedavinin de nöbetler üzerindeki etkinliği klasik KD'e benzerdir fakat daha iyi tolere edilirler [5-7]. Modifiye Atkins diyetinde (yağ/protein+karbonhidrat, 1:1 oranında) protein, kalori ve sıvı kısıtlaması yapılmaz. Yalnızca karbonhidrat alımı (10 g/gün) kısıtlanırken yağlardan zengin yiyecekler önerilir. Yapılan çalışmalar yalnızca ketozisin antiepileptik etkiden sorumlu olamayacağını, kan glukozunun düzenlenmesinin de bu etkinin bir kısmından sorumlu olduğunu göstermiştir. Düşük glisemik indeks tedavisinde daha fazla serbest karbonhidrata izin verilir, böylece beslenme sonrası kan şekerinin ani yükselmesinden korunulmuş olur. Yiyecek kısıtlaması kan glukozunu az miktarda yükselten karbonhidratlar (glisemik indeks <50) daha fazla, diğerleri daha az olacak şekilde yapılır [8]. Uluslararası klavuzlar İDE hastalarını takip etmek için çocuk doktoru, çocuk nöroloğu, diyetisyen, hemşire, eczacı, sosyal hizmet çalışanı, psikiatrist/çocuk gelişim uzmanından oluşan ketojenik diyet ekibinin oluşturulmasını önermektedir.

İlaca dirençli epilepsiler KD'in en sık endikasyonudur. Hem fokal hem de jeneralize epilepsilerde KD etkilidir. Çalışmalar KD ile İDE olan hastaların %30-60'ında %50 ve üzerinde nöbet azalması sağlandığını göstermiştir [9]. West sendromu, Lennox-Gastaut sendromu ve Dravet sendromu gibi bazı epileptik ensefalopatilerde de KD yararlı olmaktadır [10]. Ayrıca KD bazı metabolik hastalıklarda, glukoz taşıyıcısı-1 (glut-1) eksikliğinde olduğu gibi ilk seçilecek tedavidir. Tersine bazı durumlarda ise KD kontendikedir; primer karnitin eksikliği, karnitin palmitoil transferaz eksikliği, beta oksidasyon defektleri, piruvat karboksilaz eksikliği ve porfiri gibi [3]. Giderek artan sayıda çocuk bu tedaviyi kullandığı için çocuk doktorlarının da bu diyet hakkında bilgi sahibi olmaları, çocuğun ailesi veya bakan kişilere önerilerde bulunmaları açısından önem taşımaktadır [11].

Bu çalışmada, hastanemiz çocuk nörolojisi bölümü tarafından İDE tanısıyla takip edilmekte olan ve ek tedavi olarak klasik KD alan hastaların tedaviye yanıtları ve yan etki sıklığının araştırılması amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 26.10.2017 tarih ve 2017-13-06 sayılı karar ile izin alındıktan sonra başlandı. Çalışmaya Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma

Hastanesi Çocuk Nörolojisi Polikliniği tarafından Mart 2016-Kasım 2016 tarihleri arasında takip edilen 27 hasta alındı. Hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi.

İlaç tedavisine dirençli epilepsiler ILAE kriterlerine göre nöbet tipi ve epilepsi sendromuna göre seçilmiş iki veya daha fazla ilacın tek başına veya kombinasyon halinde uygun doz ve sürede kullanılmasına rağmen, uzun süre nöbet kontrolünün sağlanamaması olarak tanımlanır [12]. Bundan sonra yeni bir ilaçla nöbet kontrolü sağlama olasılığı %5-10 arasında olmaktadır. Tedaviye yanıt olası olan en az yan etki ile bilişsel, gelişimsel fonksiyonlar ve yaşam kalitesini etkilemeyecek düzeyde nöbet kontrolünün sağlanmasıdır. Adolesan bir çocukta yılda birkaç nöbet yaşam kalitesini olumsuz olarak etkilerken 6 yaş ve altında bu nöbet sıklığı yaşam kalitesini çok etkilemeyebilir [13].

Hastalara KD başlanmadan önce ilk etapta daha önce yapılmadıysa 1. basamak metabolik testler yapılarak metabolizma konsültasyonu istendi. Ketojenik diyetin konrtendike olduğu hastalıklar dışlandıktan sonra aile bilgilendirmesi yapılarak yazılı olarak onam alındı. Daha sonra aileler KD hemşiresi tarafından eğitime alındı. Eğitimde diyeti nasıl ölçüp hazırlayacakları, glukoz kaynağı olabilecek ilaç ve tıbbi ürünler anlatıldı. Üç günlük diyet listesi alınarak diyetisyenin önerileri doğrultusunda KD başlandı. Öğünler "Charlies Derneği"nin hastanemizin kullanımına izin verdiği "KetoCalculator" [14] ile hesaplandı. Böylece hata yapılması önlenerek zaman kazanıldı.

Takipte hastaların 3 ayda 1 tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, Ca P, ALP, Mg, Ürik asit, lipid profili, tam idrar, idrar Ca/kreatinin, D vitamini, selenyum ve karnitin düzeyleri, batın USG, EKG, EKO bulguları takip edildi.

Hastaların kullanmakta olduğu antiepileptik ilaçlar (AEİ) süspansiyon formundan karbonhidrat içermeyen tablet formuna çevrildi. Karbonhidrat içermeyen bir multivitamin tablet preperatı başlandı. Haslara açlık uygulanmadı ve KD yavaş olarak 1. gün total kalorinin 1/3'i, 2. gün kalorinin 2/3'si ve 3. günden itibaren tam kalori olarak uygulandı. Sosyal endikasyon dışında hastalar hastaneye yatırılmadı. Ketojenik diyet ekibinin telefon ve mail bilgileri verilerek hasta sahiplerinin ilk 1 ay hergün, sonraki 1 ay haftada 2 kez, 3. ay haftada 1 kez, daha sonra ayda 1 kez olmak üzere-12 saatte 1- kan keton ve şeker düzeylerini ölçerek tablo halinde KD ekibine yollamaları istendi. Hastaların antropometrik ölçümleri takib edildi. İzlemde kan ketonu 4-6 arasında, kan şekeri 50 mg/dl'nin üzerinde olacak şekilde gerekirse KD oranı 0,5 puan azaltılarak 3/1-1/1 arasında tutulmaya çalışıldı. Hasta sahiplerine asidozun klinik bulguları anlatılarak gerekirse kan gazları ölçümü yaptırmaları istendi. İlk 1 ay sonunda KD'i önemli yan etki olmaksızın çalışan (keton üreten) hastaların nöbet azalma sıklığı değerlendirildi. Yüzde 50'den fazla nöbet azalması saptanan hastaların kullanmakta olduğu AEİ'dan birisi azaltılmaya başlandı.

İstatistik

Çalışmada elde edilen bulgular tanımlayıcı istatistikler kullanılarak özetlenmiştir. Çalışmada veriler, "SPSS for Windows versiyon 12" istatistiksel paket programına girilerek değerlendirilmiştir. Verilere ilişkin ortalama± standart sapma ve yüzde dağılımlar verilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 11 (%40,7) erkek, 16 (%59,3) kız olmak üzere toplam 27 hasta katıldı. Hastalar 11 ay ila 15 yaş arasındaki yaş grubundaydı. Ortalama izlem süresi 18 aydı (min. 6 ay-max. 36 ay). Çoğu hastada miyoklonik nöbet 7 (%25,9), 6 (%22,2) çocukta infantil spazm vardı. Altısında (%22,2) fokal nöbet, 4 (%14,8)'ünde jeneralize nöbet ve 4 (%14,8)'ünde multipl nöbet tipleri mevcuttu.

Olguların %85,1 (23/27) semptomatik, %11,2 (3/27) idiopatik ve %3,7 (1/27) kriptojenik epilepsiydi. Etiyolojik olarak 5 prematüre doğuma bağlı serebral palsi, 2 ensefalit sekeli, 2 korpus kallozum agenezisi, 1 Glut-1 eksikliği, 1 Hipotalamik hamartom, 1 Miller-Dieker sendromu, 1 hipoksik iskemik ensefalopati, 1 Rett sendromu, 1 Pakigri, 1 Dravet sendromu olarak değerlendirildi.

Nöbet başlangıcı 10 (%37) hastada <1 yaş, 5 (%18,5) hastada yenidoğan döneminde olarak saptandı. Yedi hasta (%25,9) üçten fazla AEİ kullanmaktaydı.

Tablo 1. Ketojenik diyet alan dirençli epilepsili çocuklarda görülen yan etkiler ve oranları.

Yan Etki	Olgu Sayısı	Yüzde
Hiperlipidemi	4/27	%14.8
Ürolitiazis	4/27	%14.8
Gastointesstinal semptomlar	2/27	%7.4
Toplam	10/27	%37

Tablo 2. Ketojenik diyet ekibindeki doktorun hasta seçimi aşamasındaki görevleri.

Doktorun Hasta Seçimi Aşamasındaki Görevleri

- Başarı olasılığı yüksek olan hastayı seçmek
- Aileleri başarı ve komplikasyonlar konularında bilgilendirmek
- Kontrendikasyonları değerlendirmek
- Tedavi protokolü ve yan etkiler açısından eğitim vermek
- Aileleri online bilgi kaynaklarına yönlendirmek
- İzlemdeki beklenti/laboratuvar bulguları hakkında bilgi vermek
- Başlangıçtaki nöbet sayısı ve sıklığını belirlemek
- Son kullanılan AEİ ve ilaç etkileşimlerini değerlendirmek
- Başlangıç tetkiklerini istemek
- KD başlangıcının hastanede mi/dışarıda mı başlanacağını belirlemek

Ketojenik Diyete Başlama Sırasındaki Görevler

- Hedef oranı belirleme
- Başlangıç laboratuvar sonuçlarını değerlendirme
- Yan etki ve olabilecek komplikasyonları gözden geçirme
- İzlem protokolünü gözden geçirme
- Ek tedavileri başlamak

Doktorun İzlemdeki Rolü

- Yan etkileri değerlendirmek
- Laboratuvar sonuçlarını gözden geçirmek
- Büyüme parameterelerini gözden geçirmek
- Nöbet sıklığını değerlendirmek
- Kullanılan ilaçların azaltılmasını değerlendirmek
- Oranı değiştirme gereksinimini belirlemek
- Daha fazla ek tedavi gereksinimini belirlemek

Ketojenik Diyetin Kesilmesi

- Ne kadar hızda kesileceğinin belirlenmesi
- İlaçları değiştirme
- Beklentileri değerlendirmek
- Diğer merkezlerle uzlaşılar sağlamak, protokollar yapmak
- Araştırma gereksinimlerini belirlemek

Tablo 3. Diyetisyenin ketojenik diyetteki görevleri.

Diyetisyenin Hasta Seçimindeki Rolü

- KD öncesi beslenme öyküsünü alır.
- Önceki diyeti ve medikal kayıtları gözden geçirir.
- Üç günlük yiyecek kaydını alarak hesaplama yapar.
- Antropometrik verileri ve son büyüme paternini gözden geçirir.
- Beslenmeyle ilgili riskleri belirler ve diyet öyküsüne göre protein ve enerji gereksinimini belirler.

Diyete Başlama

- KD oranı/tipini nöroloji doktoruyla birlikte seçerler.
- Başlangıç menü/yemek planı/ağızdan beslenemeyen hastalar için tüple beslenmeyi hesaplar.
- KD tedavi seçeneği ve yoluna göre vitamin/mineral gereksinimlerini sağlar.
- Başlangıç sıvı gereksinimlerini belirler.

İzlem

- Büyüme parametrelerindeki değişimleri gözden geçirir.
- Beslenmeyle ilgili laboratuar çalışmalarını izler.
- En iyi nöbet kontrolü için diyette ayarlamalar yapar.
- İhtiyaç kadar eklemelerde bulunur.
- Yeni yiyecek ve ek tedavi önerilerini değerlendirir.

Diyetisyenin İzlemdeki Rolü

- Evde bakım hizmeti veren enteral ürün firmalarıyla işbirliği sağlar.
- Aileye komplikasyonlar konusunda destek olur (konstipasyon, hasta olduğu zamanlar, aşırı ketozis, acıkma gibi).
- Ketkalculatorın nasıl kullanılacağını aileye öğretir.
- Diyetisyenin ketojenik diyetin kesimi aşamasındaki rolü:
- Nörolog ile birlikte KD'in hangi hızda kesileceğini belirler (ani/yavaş azaltma).
- Yemek/enteral beslenme ürünlerini hesaplar.
- Aileye kesim sırasında destek sağlar (nöbet artışı, diyare, karbonhidrat alımı, şişkinlik gibi konularda).

Nöbet Azalması

Yüzde 66,6 hastada (18/27) ≥% 50 nöbet azalması olduğu görüldü. Nöbetsizlik % 14,8 (4/27) hastada saptanırken, %11,1 (3/27) hastada nöbetler <%50 azaldı ve %7,4 (2/27) hastada nöbet aktivitesinde artış mevcuttu.

Tedavinin başlangıcında ve 3. ayında tüm hastaların elektroensefalografi (EEG) incelemesi yapıldı. Hastaların çoğu %37 (10/27) jeneralize epileptik aktiviteye sahipti. Sekiz hastada %29,6 (8/27) fokal epileptik aktivite mevcuttu. Hastaların EEG'lerinde 2'sinde (%7,4) hipsaritmi, 7'sinde (%25,9) multifokal deşarjlar vardı. Hastaların 21'inde (%77,7) beyin manyetik rezonans incelemesinde (MRI) anormallik vardı.

Komplikasyon oranı %37 (10/27) olarak saptandı. Bunların 14,8'i (4/27) hiperlipidemi, % 14,8'i (4/27) ürolitiazis, %7,4 (2/27) gastrointestinal semptomlar şeklindeydi.

On yaş altındaki çocuk hasta gurubunda %78'inde (15/19) ≥50% nöbet azalması görülürken, 11-15 yaş gurubundaki %75'inde (6/8) ≥50% nöbet azalması görüldü. Sekiz (%29,6) çocukta aileleri tarafından

Tablo 4. Ketoejenik diyet ekibindeki hemşirenin görevleri.

Hasta Seçimi
• Uygun hastanın seçimini sağlayarak çocuk nöroloğuna yönlendirir.
• Aileye ketojenik diyetle ilgili gereken bilgiyi verir (poliklinik veya yatan hastalar için).
• Hasta/ailenin diyete hazır olma durumunu değerlendirir:
-2-3 aylık deneme sürecine istekli olma
-Yaşam tipi değişimlerine istekli olma
• Destek sistemlerini değerlendirir.
• Davranış değişimlerini belirler.
Başlama
• Ailenin KD'i anlaması
• Hastanın durumunu izleme
• KD Eğitimini Tamamlama
-Nöbet aktivitesinin izlenmesi
-Keton yükselmesi/hipoglisemi bulgu/semptomlarını öğretme
• Hastalık yönetim planı
• Yan etkileri azaltma (konstipasyon/diare, böbrek taşı, vb.)
• Aileye enteral beslenmeyi öğretme
• Acil nöbet yönetimini anlatma
-Acil ilaçlar hakkında bilgilendirme
• Nöbete ilk yardım
• 112 acil ne zaman aranmalı/acil servise ne zaman gidilmeli gibi konuları işler

Tablo 5. Ketojenik diyet ekibindeki eczacının görevleri.

• Eczacıya KD ekibi tarafından konsültasyon istenir.
• İlaçların (oral ve parenteral) karbonhidrat içeriğini gözden geçirmekle sorumludur.
• Hastaya uygulanan kişisel bakım ürünleri (diş macunu, pişik kremi, ağız bakımı, göz damlası) dahil tüm medikasyonların total karbonhidrat içeriğini (gram olarak) günlük olarak hesaplar.
• Düşük karbonhidrat içeren alternatif ilaç formlarını belirler.
• Suspansiyon/solüsyon formlar yerine tablet ve kapsül formlarını önermelidir.
• Hidrasyon için kullanılan dekstroz içeren iv sıvı ve ilaçların kullanımını kısıtlar.
• KD ekibi üyelerine ve ailelere yeni ilaçların önerilmesi konularında kaynak olur.
• KD hastası hastaneye yattığı zaman eczacılık bölümüne eğitim ve farkındalık olarak destek sağlar.

sekonder kazanımları olduğu belirtildi (motor, kognitif ve konuşma alanlarında). Yirmi yedi çocuktan 2'sinde (%7,4) nöbet artışı olmasına rağmen, aileleri sekonder yararlarından ötürü diyete devam etmek istedi, ancak bunların izlemde KD azaltılarak kesildi.

TARTIŞMA

Ketojenik diyet İDE'in ilaç-dışı tedavisinde tüm dünyada kullanılan ve kullanım alanı giderek artan bir tedavidir. Dirençli epilepsili çocuklarda 1921'den beri kullanılmakta olan KD'in özgün protokolü Mayo klinikte Dr. Wilder [15] tarafından geliştirilmiş ve John Hopkins Hastanesinde Dr. Freeman ve ark. [16] tarafından yaygınlaştırılmıştır. Ketojenik diyet 1990'lardan sonra giderek yaygınlaşmakla beraber, günümüze kadar çok az değişime uğramıştır. Etki mekanizması halen araştırılmakta olup, bir çok teori öne sürülmüştür. Ketojenik diyet karaciğerde yağ metabolizmasına neden olarak başlıca 3 keton cisimciği oluşmasına neden olur; beta hidroksibutirat (BHB), asetoasetat ve aseton. Ketozis sırasında beyinin başlıca uyarıcısı olan glutamatın engelleyicisi olan GABA'ya dönüşmesi nöronal baskılanmaya yol açar [17]. Asetoasetat ve BHB veziküler glutamat taşıyıcılarının aktivasyonunu engelleyerek glutamat nörotransmiyonunu azaltır [18]. Ketojenik diyetin aynı zamanda epileptogenezde önemli olan mitokondrial fonksiyon bozukluğunu iyileştirdiği [19] ve rapamisin arayoluna etki ederek antikonvülzan etkiye sahip olduğu bildirilmiştir [20].

Ketojenik diyetin etkinliğini göstermek için çift kör plasebo kontrollü prospektif bir çalışma düzenlemek güçtür [21]. Bu nedenle KD'in etkinlik çalışmaları randomize kontrollü ve hasta serilerinden oluşmaktadır. Cohraine KD ve benzer diyetlerin etkileri ve tolerabilitesiyle ilgili randomize kontrollü 7 çalışmayı gözden geçirmiş ve 4:1 KD grubunda 3 ay sonra nöbetsizlik %55, nöbet azalması %85 olarak bulunmuştur [22]. Randomize kontrollü bir çalışmada, KD tedavisi alan 28 çocukta (%38), kontrol gurubunda ise 4 çocukta (%6) ≥%50 nöbet azalması saptandığı ($p<0.0001$), diyet grubunda 5 çocukta (%7) %90'dan fazla nöbet azalması olurken kontrol grubunda ise hiç olmadığı bildirilmiştir ($p=0.0582$). Semptomatik fokal ve jeneralize gruplar arasında fark saptanmamıştır. En sık yan etkiler konstipasyon, kusma, enerji azlığı ve acıkma olarak bildirilmiştir [23].

Çalışmamızda, %66 hastada (18/27) ≥%50 nöbet azalması, %14 (4/27) hastada ise nöbetlerin sonlandığını saptadık. Raju ve ark. [24] randomize kontrollü yaptıkları bir çalışmada, 6 ay-5 yaş arası çocuklarda 4:1 ve 2.5:1 KD oranlarını karşılaştırmışlar, aralarında istatistiki fark olmadan 4:1 KD grubunda >%50 nöbet azalması %58 (11/19) ve 2.5:1 KD grubunda

%63 (12/19) olarak bulmuşlardır. Bu oranlar çalışmamızdaki oranlara benzerdir. Japonya'da ketojenik süt tozu kullanılarak 42 hasta ile yapılan bir çalışmada, 12 aylık diyet sonrası nöbetsizlik ve >%50 nöbet azalması oranları sırasıyla %10 ve %30-40 olarak bildirilmiştir [25]. Ortalama diyete devam etme süresi 16 ay olarak bulunmuştur. Bu çalışmada oranların düşük bulunması çalışmanın anket şeklinde olması ve diyetten çıkan hasta sayısının yüksek olması olabilir. Çin'de yapılan açık uçlu-prospektif 299 çocuktan oluşan bir çalışmada, 3 ay sonra çocukların %37.4'ünün >%50 nöbet azalması ve %21.7'sinin nöbetsiz olduğunu bildirilmektedir. Bu oranların çalışmamızın sonuçlarından daha düşük olduğu görülmekle birlikte, hasta seçimi buna etki eden faktör olabilir [26].

Çalışmaların düzenlenmeleri (randomize kontrollü, olgu serileri) ve klinik değişkenler (nöbet tipi, EEG bulguları, tedavi süresi) farklı olduğu için hangi çocuğun diyetten en fazla yararlandığını değerlendirmek güçtür. Caraballo ve ark. [22] %20,5 çocukta nöbetsizlik, %36 çocukta ise >%75-99 nöbet azalması ve böylece %56,5 hastada >%75'ten fazla nöbet azalması saptadıklarını bildirdiler. En iyi sonuçların myoklonik-astatik epilepsi, Lennox-Gastaut, Dravet ve West sendromunda olduğunu belirttiler. Kortikal gelişimsel malformasyon ve tuberosklerozise bağlı semptomatik fokal epilepsisi olan hastalarda da iyi sonuç alındığını saptadılar [27].

Çalışmamızda, fokal epilepsisi olan hastalarda nöbet kontrolünün en başarılı grup olduğu saptandı. Fokal epilepsisi olan hastaların tümü (6/6) >%50, infantil spazmı olan 6 hastadan 4'ünde (%66,6) >%50 nöbet azalması saptandı. Miyoklonik nöbetleri olan 7 hastanın 6'sında (%85,7) >%50 nöbet azalması ve miyoklonik nöbetleri olan 1 hastada (%14,2) nöbet aktivitesinde artış saptandı. Çalışmamızda, epilepsi hasta grupları 2016 yılına ait veriler toplandığı için yeni epilepsi etiyolojik sınıflamasına göre alt grup analizleri yapılmamıştır. Uluslararası Epilepsi Ligi tarafından yapılan yeni sınıflama birçok tanı basamaklarından oluşmaktadır: 1) nöbet tipi (jeneralize/fokal/kombine jeneralize ve fokal/bilinmeyen, 2) epilepsi sendromu, 3) etiyoloji (genetik/yapısal/infeksyöz/metabolik/immün/bilinmeyen). Nöbetler başlangıcına göre sınıflandırılır (fokal, jeneralize veya bilinmeyen). Tüm nöbet tipleri motor veya motor olmayan şeklinde olabilir. Atonik, klonik, tonik, miyoklonik nöbetler ve epileptik spazmlar fokal veya jeneralize başlangıçlı olabilirler. Sınıflandırılamayan ve yeni nöbetler eklenmiştir [28]. Bundan sonra yapılacak çalışmalarda bu konuya dikkat edilmesi gerektiğini anımsatmak istiyoruz.

Son yapılan çalışmalardan birinde, dirençli miyoklonik astatik epilepide (MAE) erken başlanan KD ile antikonvülzan etkinin daha güçlü ve bilişsel gelişimin daha iyi olduğundan söz edilmiştir [29]. Lennox-Gastaut sendromunda KD'in etkili olduğu ve EEG anormalliğini iyileştirebileceği belirtilmiştir. EEG'de zemin ritminin erken iyileşmesinin ve deşajların azalmasının hastanın diyete yanıtının iyi göstergeleri olabileceği ileri sürülmektedir [30]. KD'in teorik olarak yavaş uykuda elektiksel status epileptikusla giden epileptik ensefalopatiyi (ESES) gama amino butirik asit (GABA) sistemini etkileyerek ve inflamasyonu azaltarak iyileştirebileceği düşünülmektedir. Hastala-rın %53'ünde EEG iyileşmesi, %41'inde >%50 nöbet azalması, %45'inde bilişsel iyileşme saptanırken, %9 hastada EEG'nin normale döndüğü bildirilmektedir [31].

Ketojenik diyetle tedavi edilen hastalardaki gerçek yan etki insidansının saptanması güçtür. Protein, enerji, mineral ve vitamin eksiklikleri gibi beslenme yetersizliklerine neden olabileceği gibi özellikle kolesterol olmak üzere kan yağları yükselebilir. Bu nedenle özellikle çocuklarda çok dikkatli bir şekilde izlem gerekir. Bazı yan etkiler erken, bazıları ise geç dönemde ortaya çıkabilir. İzlem sırasında yaşamı tehdit edebilecek ciddi enfeksiyon, kardiyomiyopati, uzun QT sendromu, aritmi, aspirasyon pnömonisi dikkatlice monitorize edilmelidir [32,33]. Ketojenik diyet zonisamid, topiramat, asetozolamid gibi ilaçlarla birlikte kullanılırsa yan etki riski daha yüksek olur [34].

Ketojenik diyetle ilgili az sayıda prospektif uzun süreli çalışma vardır [26]. İzlem süremiz ortalama 18.2±11.1 aydır. Bu sürenin etkinlik ve kısa süreli yan etkileri değerlendirmek için yeterli olduğunu düşünmekteyiz. Dressler ve ark. [35] ortalama KD uygulama süresini 1.18±1.06 yıl olarak bildirmişlerdir (ort. 0.06±3.87).

Ketojenik diyet sırasında metabolik anormallik

olarak dehidratasyon, hipoglisemi, aşırı ketozis, metabolik asidoz ve elektrolit bozuklukları görülebilir. Açlık uygulanan protokollerde dehidratasyona daha sık rastlanmaktadır. Kan şekeri <40 mg/dl ve semptomatik olursa karbonhidrat içeren meyve suyu gibi içecekler verilmelidir. Karın ağrısı ve kusma olursa geçici olsa da KD oranını azaltmak gerekebilir [36]. Çalışmamızda, komplikasyon oranı %37 (10/27) idi; bunlardan %14,8'i (4/27) hiperlipidemi, %14,8'i (4/27) ürolitiazis, %7,4'ü (2/27) gastrointestinal semptomlardı. Yağdan zengin olduğu için KD gastrik boşalma zamanının uzamasına ve kusmaya neden olabilir. Konstipasyon az miktarda yiyecek ve lif alınmasına bağlı olarak gelişebilir. Ketojenik diyet oranının 3:1 olması 4:1'e göre daha az gastrointestinal yan etkiye neden olur [37]. Böbrek taşı KD alan çocukların %2-6'sında görülürken, 6 yıldan uzun süre kullanıldığında %25'lere kadar çıkabilir. Karbonik anhidraz inhibitörü ilaç kullanımı böbrek taşı için risk faktörü olduğundan KD ile birlikte kullanıldığında başlangıçta ve 3 ayda 1 idrar kalsiyum/kreatinin ölçümleri önerilmektedir. D vitamini ve kalsiyum eksikliği gelişebileceği için karbonhidrat içermeyen multivitamin alınması gerekmektedir.

Ketojenik diyet sırasında karnitin eksikliği gelişebilir ve eklenmesi gerekebilir [3]. Selenyum eksikliğine bağlı olarak uzun QT ve kardiyomiyopati gelişebilir. Hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi şeklinde dislipidemi gelişebileceğinden ekokardiografi ile kardiomyopati gelişimi açısından tarama yapılması önerilmektedir [11].

Dressler ve ark. [35] en sık komplikasyonun karnitin eksikliği (%18), büyüme geriliği (%6) ve böbrek taşı (%2) olduğunu bildirmektedir. Biz karnitin eksikliği saptamadık ancak daha uzun süre izlem sırasında gelişebileceğini unutmamak gerekir. Karnitin eksikliği dışında diğer yan etki profili bizimkine benzerdi.

Yapılan bir çalışmada, en sık bulantı, yemek reddi ve hipoglisemi olmak üzere %80 çocukta yan etki görüldüğü bildirilmektedir. Bu çalışmada, 46 (%24) çocukta meyve suyu verilmesi şeklinde semptomatik yaklaşım yapılmıştır. Küçük infantlarda ilk gelişte yineleyen hipoglisemi şeklinde yan etkilerin daha sık görüldüğü bunların yakın takibinin gerektiği belirtilmektedir. Açlık daha çok halsizlik ve hipoglisemi yapar; bu nedenle küçük çocuklarda açlıktan kaçınılması önerilmektedir. KD başlanan çocukların çoğunda yan etkilerin hafif, kolay tedavi edilebilir ve düzenli bir takip şemasıyla önlenebilir sonucuna varılmaktadır [38].

Hastaların dikkatle seçilmesi ve aile eğitimi sonrasında KD ekibi tarafından izlenmesi, hastaların tedaviye daha iyi yanıt vermelerini ve olumsuz etkilerin önlenmesini sağlar. Ekipteki her üyenin diyet için hasta seçimi, başlama, devam ettirme ve sonlandırma aşamalarında rolü vardır. Hasta seçimi şöyle yapılır: 2 veya 3 AEİ'a rağmen, nöbet kontrolü sağlanamayan çocuklarda KD yapılması düşünülmelidir. Bazı metabolik hastalıklarda GLUT-1 eksikliği, piruvat dehidrogenaz eksikliği gibi KD ilk seçilecek tedavi yöntemini oluşturur. Dravet, Doose sendromu, infantil spasm ve tuberoz sklerozis gibi hastalıklarda KD erken seçilmelidir. Tedaviye başlanmadan önce ciddi metabolik krize neden olabilecek konjenital metabolik hastalıkların olmadığı kanıtlanmalıdır. Örneğin, yağ asidi oksidasyon bozuklukları KD başlanması için kontrendikedir. Göreceli kontrendikasyonları ise piruvat karboksilaz eksikliği ve porfiridir [39].

Ketojenik diyetin antiepileptik etkisini arttırmak için iyi bir ketozis sağlanması önemlidir, hatta KD oranı etkinliği değiştirebilir [33]. Ketojenik diyette olan bir çocuk nöbet sıklığında önemli bir azalma göstermiyorsa ketozisi kırabilecek nedenler düşünülmelidir. Her öğünde KD oranının sağlanması, öğünlerin tam olarak bitirilmesi ve ilaçlar yoluyla fazladan karbonhidrat kaçağı ve hesaplama hataları sorgulanmalıdır. Hastanın hastanede yatıyorsa ilaç tabelası kontrol edilerek, herhangi bir nedenle farklı bir ilaç kullanılacaksa (antibiyotik, reflü-konstipasyon ilacı, vitamin veya mineral) eczacıyla konsülte edilmelidir [40].

Ketojenik diyetin etkili olmazsa 3 ay sonra ve tedavi başarılı olduktan 2 yıl sonra kesilmesi gerektiği aileye anlatılmalıdır. Fakat Glut-1 eksikliği, piruvat dehidrogenaz eksikliği veya dirençli epilepsilerde (olgu bazında) KD'in uzun süre kullanılması gerekli olabilir. Nöbetsiz çocuklarda KD kesilmeden önce EEG ve klinik bilgiler gözden geçirilerek aileye nöbet yineleme riski (%20) hakkında bilgi verilmelidir. Yineleme riski EEG'sinde epileptik aktivite bulunan ve tuberozisklerozisi olan çocuklarda yüksektir.

Eğer KD'in ani kesilmesini gerektiren bir durum yoksa yavaşça azaltılarak 2-3 ayda kesim yapılması önerilmektedir [41]. Hasta serimizde 27 çocuktan 2'sinde (%7.4) aileler KD tedavisi ile nöbet artışı olmasına rağmen, sekonder yararlarından ötürü diyete devam etmek istedi ancak izlemde KD azaltılarak kesildi. Sekonder kazanım ifadesi ile KD'in antiepileptik etkisi dışındaki yararları anlatılmak istenmektedir. Bunlar algılama, dikkat artışı veya motor fonksiyonlarda iyileşme şeklinde olabilir. Aileler tarafından belirtilen bu olası olumlu etkilerin yeni çalışmalarda psikometrik testler ile incelenmesi gerektiğini vurgulamak isteriz.

Ketojenik diyetin sosyal davranışlar ve bilişsel alanlarda pozitif etkileri olduğu insan ve hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Araştırmalar KD'in yalnızca antiepileptik etkisinin olmadığını aynı zamanda hastaların dikkat, uyanıklık, aktivite düzeyi ve sosyalizasyonlarını da arttırdığını göstermiştir [42,43]. Nöroprotektif ve hafıza üzerine olan etkileri nedeniyle KD'in epilepsi dışında diğer nörolojik ve nörodejeneratif hastalıklarda da kullanılabileceği ileri sürülmektedir [44]. Hem hastalar hem de klinisyenler açısından KD'in daha iyi anlaşılabilmesi için davranış ve bilişsel fonksiyonlar üzerine olan etkilerini gösterecek çalışmalara gereksinim vardır. Brownlow ve ark. Alzheimer modeliyle yaptıkları bir hayvan çalışmasında KD'in motor performansı artırdığını ileri sürmüşlerdir [45]. Ketonların BDNF expesyonunu artırarak öğrenme, hafıza ve yüksek düşünme için yaşamsal öneme sahip olan hipokampus, korteks ve ön beyin fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir.

Çalışmamız ülkemizde konuyla ilgili birçok çalışma yapılmakla beraber, ekip çalışmasının önemine değinen ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır. Sonuçta, KD tedavisinin deneyimli bir ketojenik diyet ekibi tarafından izlenmek koşuluyla İDE'li çocukların ilaç-dışı tedavisinde etkili ve ciddi yan etkilerinin önlenebilir olduğunu vurgulamak istiyoruz.

KAYNAKLAR

1. Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. Epileptic Disord. 2015;17(2):117-23. doi: 10.1684/epd.2015.0736.
2. Luat AF, Coyle L, Kamat D. The Ketogenic Diet: A Practical Guide for Pediatricians. Pediatr Ann. 2016 Dec 1;45(12):e446-e450. https://doi.org/10.3928/19382359-20161109-01.
3. Martin K, Jackson CF, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. Cochrane Database Syst https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26859528Rev. 2016 Feb 9;2:CD001903. https://doi.org/10.1002/14651858.CD001903.pub3.
4. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med. 2000;342(5):314-9.
5. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. Epilepsia. 2009;50(2):304-17. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01765.x PMID:18823325.
6. Luat AF, Coyle L, Kamat D. The ketogenic diet: A Practical Guide for Pediatricians. Pediatr Ann. 2016 Dec 1;45(12):e446-e50. https://doi.org/10.3928/19382359-20161109-01.
7. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, et al. A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. Epilepsia. 2009;50(5): 1109-7. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01870.x. Epub 2008 Nov 19.
8. Kossoff EH, Cervenka MC, Henry BJ, Haney CA, Turner Z. A decade of the modified Atkins diet (2003-2013): results, insights, and future directions. Epilepsy Behav. 2013;29:437-42.
9. Muzykewicz DA, Lyczkowski DA, Memon N, Conant KD, Pfeifer HH, Thiele EA. Efficacy, safety, and tolerability of the low glycemic index treatment in pediatric epilepsy. Epilepsia. 2009;50(5):1118-26. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01959.x. Epub 2009 Feb 12.
10. Freeman JM, Vining EP, Kossoff EH, Pyzik PL, Ye X, Goodman SN. A blinded, crossover study of the efficacy of the ketogenic diet. Epilepsia. 2009;50(2):322-5. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01740.x. Epub 2008 Aug 19.
11. Sharma S, Tripathi M. Ketogenicdiet in epileptic encephalopathies. Epilepsy Res Treat. 2013;2013: 52052. https://doi.org/10.1155/2013/652052. Epub 2013 Jul 10.
12. Shinnar S. The new ILAE classification. Epilepsia. 2010 Apr;51(4):715-7. https://doi.org/doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02542.x.
13. Yalnızoğu D, Hirfanoğul T, Serdaroğu A, Turanlı G, Topçu M. Çocukluk çağında dirençli epilepsi: Epilepsi cerrahisi öncesi değerlendirme ve tedavi yaklaşımları. Epilepsi 2012;18(Ek 1):7-14.
14. Wilder RM. The effect of ketonemia on thecourse of epilepsy. Mayo Clin Bulletin. 1921;2:307-8.
15. Freeman JM, Vining EP, Pillas DJ, Pyzik PL, Casey JC, Kelly LM. The efficacy of the ketogenic diet-1998: a prospective evaluation of intervention in 150 children. Pediatrics. 1998 Dec;102(6):1358-63.
16. Yudkoff M, Daikhin Y, Melø TM, Nissim I, Sonnewald U, Nissim I. The ketogenic diet and brain metabolism of amino acids: relationship to the anticonvulsant effect. Ann Rev Nutr. 2007;27:415-30.
17. Juge N, Gray JA, Omote H, et al. Metabolic control of vesi-

cular glutamate transport and release. Neuron. 2010;Oct 6;68(1):99-112.
https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.09.002.
18. Gano LB, Patel M, Rho JM. Ketogenic diets, mitochondria, and neurological diseases. J Lipid Res. 2014;55(11):2211-28. https://doi.org/10.1194/jlr.R048975. Epub 2014 May 20.
19. McDaniel SS, Rensing NR, Thio LL, Yamada KA, Wong M. The ketogenic diet inhibits the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway. Epilepsia. 2011;52(3):e7-e11. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.02981.x. Epub 2011 Mar 3.
20. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. Lancet Neurol. 2008 Jun;7(6):500-6. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70092-9. Epub 2008 May 2.
21. Thiele EA. Assessing the efficacy of antiepileptic treatments: the ketogenic diet. Epilepsia 2003;44 Suppl 7:26-9.
22. Caraballo R, Vaccarezza M, Cersósimo R, et al. Long-term follow-up of the ketogenic diet for refractory epilepsy: multicenter Argentinean experience in 216 pediatric patients. Seizure. 2011 Oct;20(8):640-5. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2011.06.009. Epub 2011 Jul 16.
23. Stenger E, Schaeffer M, Cances C, et al. Efficacy of a ketogenic diet in resistant myoclono-astatic epilepsy: A French multicenter retrospective study. Epilepsy Res. 2017 Mar;131:64-9. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.02.005. Epub 2017 Feb 20.
24. Raju KN, Gulati S, Kabra M, Agarwala A, Sharma S, Pandey RM, Kalra V. Efficacy of 4:1 (classic) versus 2.5:1 ketogenic ratio diets in refractory epilepsy in young children: a randomized open labeled study. Epilepsy Res. 2011 Sep;96(1-2):96-100. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.05.005. Epub 2011 May 28.
25. Kumada T, Imai K, Takahashi Y, Nabatame S, Oguni H. Ketogenic diet using a Japanese ketogenic milk for patients with epilepsy: A multi-institutional study. Brain Dev. 2018 Mar;40(3):188-95. https://doi.org/10.1016/j.braindev.2017.11.003. Epub 2017 Nov 26.
26. Ketogenic Diet Study Group of the Subspecialty Group of Neurology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association.[Prospective multicenter study on long-term ketogenic diet therapy for intractable childhood epilepsy]. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2013 Apr;51(4):276-82.
27. Zhang Y, Wang Y, Zhou Y, Zhang L, Yu L, Zhou S. Therapeutic effects of the ketogenic diet in children with Lennox-Gastaut syndrome. Epilepsy Res. 2016 Dec;128:176-80. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.11.003. Epub 2016 Nov 9.
28. Belousova ED1, Zavadenko NN2, Kholin AA2, Sharkov AA3. [New classifications of epilepsies and seizure types created by the International League against Epilepsy (2017)]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2017;117(7):99-106. https://doi.org/10.17116/jnevro20171177199-106.
29. Kelley SA, Kossoff EH. How effective is the ketogenic diet for electrical status epilepticus of sleep? Epilepsy Res. 2016 Nov;127:339-43. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.09.018. Epub 2016 Sep 23.
30. Lin A, Turner Z, Doerrer SC, Stanfield A, Kossoff EH. Complications during ketogenic diet initiation: Prevalence, treatment, and influence on seizure outcomes. Pediatr Neurol. 2017 Mar;68:35-9. https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.007. Epub 2017 Jan 16.
31. Kang HC, Chung DE, Kim DW, Kim HD. Early- and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. Epilepsia. 2004 Sep;45(9):1116-23.
32. Best TH, Franz DN, Gilbert DL, Nelson DP, Epstein MR. Cardiac complications in pediatric patients on the ketogenic diet. Neurology 2000;54(12):2328-30.
33. Takeoka M, Riviello JJ, Pfeifer H, Thiele EA. Concomitant treatment with topiramate and ketogenic diet in pediatric epilepsy. Epilepsia 2002;43(9):1072-5.
34. Da Eun Jung and Heung Dong Kim (2011). Practical Use of the Ketogenic Diet in Childhood Epilepsy, Epilepsy in Children - Clinical and Social Aspects, Dr. Zeljka Petelin Gadze (Ed.), DOI: 10.5772/20076.
35. Dressler A, Stöcklin B, Reithofer E, Benninger F, Freilinger M, Hauser E, et al. Long-term outcome and tolerability of the ketogenic diet in drug-resistant childhood epilepsy-the Austrian experience. Seizure. 2010 Sep;19(7):404-8.
36. Pfeifer HH, Thiele EA. Low-glycemic-index treatment: a liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. Neurology 2005;65(11):1810-2.
37. Zupec-Kania B. Keto calculator: a web-based calculator for the ketogenic diet. Epilepsia 2008;49 Suppl 8:14-6. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01824.x.
38. Bergqvist AG, Schall JI, Gallagher PR, Cnaan A, Stallings VA. Fasting versus gradual initiation of the ketogenic diet: a prospective, randomized clinical trial of efficacy. Epilepsia. 2005;46(11):1810-9.
39. Da Eun Jung and Heung Dong Kim. Practical Use of the Ketogenic Diet in Childhood Epilepsy. Medicine 'Mental and Behavioural Disorders and Diseases of the Nervous System' 'Epilepsy in Children-Clinical and Social Aspects', Ed Zelika Petelin Gadze, 15 Sep 2011.
40. McElhiney LF Pharmd Rph. Challenges of compounding for patients on the ketogenic diet. Int J Pharm Compd. 2007 Mar-Apr;11(2):114-8.
41. Seo JH, Lee YM, Lee JS, Kang HC, Kim HD. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet according to lipid: nonlipid ratios- -comparison of 3:1 with 4:1 diet. Epilepsia. 2007;48(4):801-5. Epub 2007 Mar 26.
42. Nordli DR Jr, Kuroda MM, Carroll J, Koenigsberger DY, Hirsch LJ, Bruner HJ, et al. Experience with the ketogenic diet in infants. Pediatrics. 2001 Jul;108(1):129-33.
43. Pulsifer MB, Gordon JM, Brandt J, Vining EP, Freeman JM. Effects of ketogenic diet on development and behavior: preliminary report of a prospective study. Dev Med Child Neurol. 2001 May;43(5):301-6.
44. Tove Hallböök, Sunggoan Ji, Stuart Maudsley, Bronwen Martin. The effects of the ketogenic diet on behavior and cognition. Epilepsy Res. Author manuscript; available in PMC 2014 Jul 27. Published in final edited form as: Epilepsy Res. 2012 Jul;100(3):304-9. Published online 2011 Aug 27. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.04.017
45. Milene L. Brownlow, Leif Benner, Dominic D'Agostino, Marcia N. Gordon, dave morgan. Ketogenic diet improves motor performance but not cognition in two mouse models of Alzheimer's pathology. PLoS One. 2013;8(9):e75713. Published online 2013 Sep 12. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075713.

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2018;8(3):184-188
doi:10.5222/buchd.2018.93823

Araştırma

Yaygın bir halk sağlığı sorunu: Çocuklarda koroziv madde içimi

A common public health problem: corrosive ingestion in children

Mehmet Emin ÇELİKKAYA[1], Ahmet ATICI[1], Çiğdem EL[2], Bülent AKÇORA[1]

[1]Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye
[2]Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

ÖZ

Amaç: Koroziv maddeler, mukoza ile temas ettiğinde hem histolojik hem de fonksiyonel zarar veren maddelerdir. Koroziflerin içecek-yiyecek kutularında, renkli ambalajlarda ve çocukların kolayca ulaşabilecekleri yerlerde korunması gibi nedenlerden dolayı çocukluk çağında korozif madde içilmesi önemli ve sık görülen ev kazalarından biridir.
Yöntem: 2014-2017 yılları arasında korozif madde içilmesi tanısıyla izlenen 125 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastalar yaş, cinsiyet, içilen koroziv maddenin türü ve tedavi şekline göre değerlendirildi.
Bulgular: Yüz yirmi beş olgunun 63'ü kız (%50,4) 62'si erkek (%49,6) idi. Olguların yaş ortalaması 4,1 yıldı. İçilen korozif maddeler içinde en sık olanlar sırayla 61 hastada çamaşır suyu (%48), 21 hastada sirke (%17), 16 hastada lavabo açıcılar (%12,8), 11 hastada bulaşık deterjanı (%9), 3 hastada zeytin tatlandırıcı (kostik) (%2,4), 4 hastada kireç çözücü (%3,2), 3 hastada tuz ruhu (%2,4), 2 hastada yağ çözücü (%1,6), 2 hastada siğil ilacı (%1,6), 2 hastada asetondu (%1,6). Yalnızca semptomu olan hastalara özefagoskopi yapıldı.
Sonuç: Korozivlerin içilmesinin önlenmesi, komplikasyonları ve uzun ve pahalı tedavi süreçleri düşünüldüğünde çok daha basit ve ekonomiktir.
Koroziv maddelerin gıda kapları içinde değil kapalı ambalajlarda hatta kilitli dolaplarda korunması ve çocukların bakımı ile ilgilenen herkesin bu konuda bilinçlendirilmesi gereklidir. Ayrıca koroziv madde içeren ambalajların çocuklar için ilgi çekici renk ve tasarımlar içermemesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Çocuk, özefagus, koroziv

ABSTRACT

Objective: Corrosive substances are both histologically and functionally damaging agents when contacted with the mucosa. Corrosive substance ingestion is still one of the most important and frequent home accidents because of the reasons such as the storage of corrosives in food containers, colored packages, and places where children can reach easily.
Methods: The medical records of 125 patients who were followed up because of intake of corrosive substances between 2014 and 2017 were retrospectively reviewed. Patients were evaluated according to age, gender, type of corrosive substance ingested and type of treatment.
Results: Of 125 cases 63 were girls (50.4%), 62 were males (49.6%). The median age of the cases was 4.1 years. Among the corrosive substances, most frequently laundry bleach (48%; n=61), vinegar (17%; n=21), drain opener (12.8%; n=16), washing liquid (9%; n=11), olive sweetener (caustic) (n=3; 2.4%), lime dissolver (n=4; 3.2%), salicylic acid (n=3; 2.4%), oil solvent (n=2; 1.6%), wart drug (n=2; 1.6%), and acetonide (n=2; 1.6%) were ingested in respective number of patients. Esophagoscopy was performed only in patients with symptoms.
Conclusion: Prevention of the intake of corrosives is much simpler and more economical when compared with long and expensive treatment processes.It is necessary that everyone who cares about children must be carefull. Corrosive substances must kept in sealed packages even in locked cabinets. Also, packages containing corrosive substances should not contain interesting colors and designs for children.

Keywords: Child, esophagus, corrosive

Alındığı tarih: 27.03.2018
Kabul tarihi: 11.08.2018

Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Mehmet Emin Çelikkaya, Mustafa Kemal Üniversitesi Pediatri Kliniği, Serinyol - 31000 - Hatay - Türkiye
e-mail: eminctf@hotmail.com

Yazarların ORCİD bilgileri:

M.E.Ç. 0000-0003-3324-4960
A.A. 0000-0002-0706-2891
Ç.E. 0000-0002-7110-3504
B.A. 0000-0003-3266-2562

GİRİŞ

Koroziv maddeler, mukoza ile temas ettiğinde hem histolojik hem de fonksiyonel zarar veren maddelerdir [1]. Korozivlerin içecek-yiyecek kutularında, renkli ambalajlarda ve çocukların kolayca ulaşabilecekleri yerlerde korunması gibi nedenlerden dolayı çocukluk çağında koroziv madde içilmesi önemli ve sık görülen ev kazalarından biridir [2].

Koroziv maddeler, asidik ya da alkali yapıda olabilir. Bu maddeler cinslerine, yoğunluklarına ve içilen miktarlarına göre değişik oranlarda kimyasal yanıklara neden olabilirler. Alkali korozivler likefaksiyon nekrozu yapar ve derin yanıklara neden olurlar [3,4]. Asitler ise koagülasyon nekrozu yapar ve daha yüzeyel yanıklara neden olurlar, tükrükle nötralize olduğundan özefagusa daha az etki gösterir ancak viskozitesi düşük olduğu için daha hızlı mideye geçerler ve mide asitleri ile birleşip özellikle antrum ve pilor olmak üzere tüm mide bölümlerinde yanıklara neden olabilirler [5,6].

Diğer bir koroziv ajan etkeni alkali pillerdir. Sindirim sisteminin herhangi bir yerinde takılmaları durumunda önce elektriksel, dış kılıfı açıldıktan sonra da kimyasal yanıklara neden olurlar [7]. Özellikle dolu pillerin negatif elektrotlarının temas ettikleri çevre dokularda hidroliz nedeniyle daha fazla hasara neden olabilmelerine rağmen, genel olarak piller alkalik ve ağır metal içerikli yapılarının yanı sıra bası etkisiyle de doku hasarına neden olabilirler. Bu nedenle dolu veya boş olmasına bakılmaksızın tüm yutulan pillerde dikkatli olunması gerekmektedir [8].

Biz bu çalışmada, hastanemize başvuran koroziv madde içen çocukları değerlendirerek bu konudaki tanı ve tedavi yöntemlerini tartışmayı amaçladık.

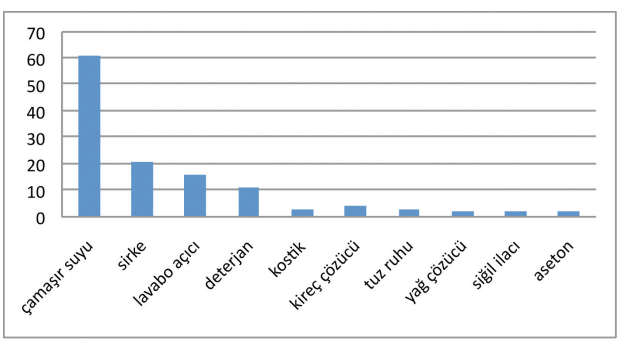
GEREÇ ve YÖNTEM

2014-2017 yılları arasında koroziv madde içilmesi tanısıyla izlenen 125 hastanın kayıtları 08/03/2018 tarih ve 06 No.'lu karar ile Etik Kurul onayı alındıktan sonra retrospektif olarak incelendi. Koroziv madde içimi şüphesiyle başvuran tüm hastalara ayrıntılı fizik muayene yapıldı ve akciğer grafisi çekildi. Çamaşır suyu içen ve klinik patoloji saptanmayan hastalar taburcu edildi. Diğer hastalar hastanede yatırılarak takip edildi. Orofarenkste ödem, hipersalivasyon, stridor görülen ve anestezi için uygun olan hastalara özefagoskopi yapıldı. Yanık bulguları mevcut olan hastalara 72 saat oral alım kesilerek idame sıvı tedavisi, antibiyoterapi, intravenöz ve inhaler steroid başlandı. Orofarenks ödemi gerileyen ve sıvı gıdaları yutabilen hastalar 3 hafta sonra özofagografi çekilmesi planlanarak taburcu edildi. Özefagografide striktür görülen hastalar özefagus balon dilatasyonu programına alındı. Olgular yaş, cinsiyet, içilen maddenin niteliği ve gelişen komplikasyonlar açısından değerlendirildi.

BULGULAR

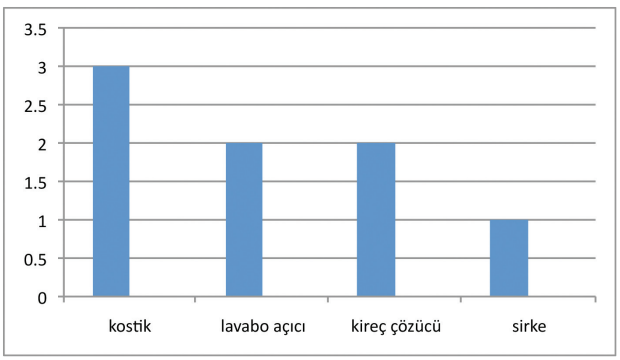
Yüz yirmi beş olgunun 63'ü kız (%50,4), 62'si erkek (%49,6) idi. Olguların yaş ortalaması 4,1 yıldı. Kızların yaş ortalaması 4,1 yıl erkeklerin yaş ortalaması 4,0 yıldı. İçilen koroziv maddeler içinde asidik olarak sirke, kireç çözücüler, tuz ruhu, siğil ilacı ve aseton mevcut iken, bazik olarak çamaşır suyu, lavabo açıcı, bulaşık deterjanı, zeytin tatlandırıcı (kostik), yağ çözücüler vardı. Sıklık sırasıyla 61 hastada çamaşır suyu (%48), 21 hastada sirke (%17), 16 hastada lavabo açıcılar (%12,8), 11 hastada bulaşık deterjanı (%9), 3 hastada zeytin tatlandırıcı (kostik) (%2,4), 4 hastada kireç çözücü (%3,2), 3 hastada tuz ruhu (%2,4), 2 hastada yağ çözücü (%1,6), 2 hastada siğil ilacı (%1,6), 2 hastada aseton (%1,6) olduğu izlendi (Tablo 1). En çok geliş bulguları 14 hastada görülen ağız etrafında ödem ve hipersalivasyon idi. Bu hastalardan altısına ilk 24 saat içinde tanısal özefagoskopi yapıldı. İki hastada grade 1 (mukozal hipe-

Tablo 1. Acile gelen çocuklarda içilen koroziv maddelerin dağılımı.



remi), 1 hastada grade 2 (sınırlı alanda yanık) hasar izlendi. Üç hastada patolojik bulgu yoktu (grade 0) [8]. Diğer hastalarda burun akıntısı ve öksürük nedeni ile özefagoskopi yapılamadı. Bir hasta stridor ve satürasyon düşüklüğü nedeni ile acil entübe edilip yoğun bakımda izlendi. Sekiz hasta (%6,4) özefagus striktürü nedeniyle özefagus balon dilatasyonu programına alındı. Bu hastalardan 3'ü kostik, 2'si lavabo açıcı, 2'si kireç çözücü, 1'i sirke içmişti (Tablo 2). Tüm hastalarda özefagusun birinci darlığında striktür izlendi. Kostik içen bir hastada iki adet daralmış segment mevcuttu. Kostik içimi nedeniyle dilatasyon programına alınan bir hastada dilatasyon sonrası özefagus perforasyonu gelişti. Oral alımı kesilip antibiyotik ve sıvı tedavisi başlandı, gastrostomi açıldı. Kontrollerinde perforasyonun spontan kapandığı gözlendi. On günde bir özefagus dilatasyonu gereken iki hastada striktür alanına steroid enjekte edilmesi ile dilatasyonların 3 haftaya çıkarılabildiği görüldü. Rutin özefagus dilatasyonu için başvuran bir hastada dilatasyon sırasında özefagus striktür alanında, ailesi tarafından yutulduğu fark edilmemiş saat pili olduğu ve pilin çevre dokulara hasar verdiği görüldü.

Tablo 2. Striktürle sonuçlanan koroziv madde alımları.



TARTIŞMA

Çocuklarda özefagus korozyonlarının şiddeti, yutulan koroziv maddenin tipine, konsantrasyonuna ve miktarına bağlıdır. Bazı yayınlar, koroziv madde içimi sonrası rutin endoskopi önerir ancak semptomları olmayan çocuklarda özefagoskopi yapmanın gereksiz olduğunu [9], ancak üç ciddi semptom (kusma, salya artışı ve stridor)'dan ikisinin olması durumunda özefagoskopi yapmanın gerekli olduğunu söyleyen yayınlar da mevcuttur [10,11]. Klinik semptomların varlığı ile özefagus hasarı arasında korelasyon olduğunu söyleyen çalışmalar mevcuttur [12,13]. Ancak klinik semptomların olmaması her zaman özefagus yanığı olmadığı anlamına gelmez [14]. Koroziv madde alımı çocuklarda en sık 1 ile 5 yaş arasında olmaktadır [15]. Gelişmekte olan ülkelerde daha kolay ulaşılabilmesi nedeniyle daha sık gözlenir [16]. Literatürde en sık alınan koroziv madde hipoklorik asit (çamaşır suyu) tir [17]. Bizim çalışmamızda da %68 oranla en sık alınan koroziv madde çamaşır suyu idi. Bunun, kolay elde edilebilir ve temizlik için yaygın kullanılan bir madde olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çamaşır suyu içen hastalara yaklaşım konusunda görüş birliği yoktur. Yalnız takip öneren ve özofagoskopiyi semptomları olan sınırlı sayıda olgulara uygulayanlar [18] ile tüm hastalara özofagoskopi yapılmasını önerenler vardır [19]. Ekonomik olması nedeniyle açıkta satılan çamaşır sularının içerisindeki kimyasal yapı ve oranların tam olarak bilinmemesi nedeniyle ne kadar koroziv olabilecekleri tahmin edilememektedir [20]. Markalı çamaşır suları genellikle daha konsantre olduğundan striktür gelişme riskinin daha yüksek beklenmesine karşın bazı çalışmalarda çamaşır suyunun açıkta satılıyor olması veya markalı olmasının yanık oranını değiştirmediği bildirilmiştir [21]. Yalnızca medikal izlem ile takip ettiğimiz tüm çamaşır suyu içen hastalarımızın hiçbirinde koroziv madde yutulmasına bağlı komplikasyon görülmedi.

Koroziv özefajitte en sık görülen bulgular disfaji, kusma, hipersalivasyon, dispne, orofarenkste hiperemi, stridor, takipne, taşikardi, ses kısıklığı ve karın ağrısıdır ancak semptomların olması yanık lehine yorumlansa da her zaman yanık olduğu anlamına gelmeyebilir ve bu bulguların olmaması özefagus yanığını ekarte ettirmez [22]. Olgularımızda en sık görülen bulgu 14 hastada gözlenen hipersalivasyon (%11) idi. Bu hastaların 6'sına tanısal özefagoskopi yapılabildi ve 3'ünde patoloji saptanmadı.

Hastaların semptomları özefagus hasarını gösteren güvenilir kriterler olmadığından hasarın belirlenmesinde altın standart özefagoskopidir. Endoskopi, hızlı tanıya, erken oral beslenmeye ve gereksiz hastanede kalış süresini azaltmaya olanak tanır [22]. Ancak endos-

kopinin ne zaman ve nasıl yapılması gerektiği tartışmalıdır. Özefagustaki hasarın olgunlaşması için en az 24 saat beklenilmesi gerektiğini söyleyen yayınlar olduğu gibi [23], geç dönemde oluşan progresif duvar hasarı ve artan perforasyon riski nedeni ile özefagoskopinin ilk 24 saat içinde yapılmasını öneren yayınlar da mevcuttur [24]. Koroziv madde alımından ancak 2-3 hafta sonra özefagoskopiyi öneren yayınlar da vardır [25]. Gelişmiş ülkelerde, semptomu olmayan çocuklarda endoskopinin gerekli olmadığı bildirilmiştir [13]. Semptomu mevcut ancak endoskopi yapılamayan hastalarda doku hasarının ilk 48-72 saat içinde inflamasyon ve bakteriyel invazyon nedeniyle artması dolayısıyla oluşan inflamasyonu minimum seviyede tutabilmek için 72 saat oral alım kapatılmalıdır [26,27]. Hastalarımıza özefagoskopi ilk 24 saat içinde yapılmıştır. Semptomu olan ve özefagoskopi yapılamayan hastalarda oral alım 72 saat kapatılmıştır. Hiçbir hastada özefagoskopiye bağlı komplikasyon gelişmemiştir.

Özefagus darlığı koroziv madde içimi sonrası genelde 2-4 hafta sonra görülen, en sık komplikasyondur [28], literatürde koroziv madde alımına bağlı darlık görülme oranı %12-35 olarak bildirilmiştir [29,30]. Özefagusun servikal kısmında motilitenin hızlı olması nedeniyle yanıklar motilitenin yavaşladığı ilk yer olan genellikle özefagus birinci darlık seviyesinde izlenir. İkinci sıklıkta yanık görülen yer, yine motilitenin yavaşlamak durumunda olduğu bronkoaortik düzeydeki özefagus ikinci darlık noktasıdır [31]. Çalışmamızda, 125 hastanın 8'inde özefagus birinci darlık seviyesinde striktür görüldü (%6,4). Bizde oranın düşük çıkmasının nedeni, acile başvuran hastalarımızda daha sık gördüğümüz ikinci derece yanıklarda striktür riski daha az iken, nadir gördüğümüz üçüncü derece yanıkların genellikle darlık ile sonuçlanması olduğu düşünülmüştür. Tüm hastalarda özefagus birinci kısımda, kostik içen bir hastada özefagus ikinci kısımda da striktür izlendi. Bu durum literatürle uyumlu olarak görüldü.

Koroziv özefajitlerde steroidin ne kadar yararlı olduğu tartışmalı bir konudur. Bazı çalışmalarda, steroid kullanılması ile hastalarda striktür oranlarının belirgin azaldığı bildirilmiş [32] olmasına karşın steroidin striktürü önlemede yararlı olmadığını hatta perforasyon riski yüksek hastalarda mediastinit kliniğini gizleyebileceğini bildiren çalışmalar da mevcuttur [33,34]. Çalışmamızda semptomu olan hastalara intravenöz ve inhaler steroid tedavisi başlanmış ve semptomlarda gerileme izlenmştir. Bir hastaya striktür alanına steroid enjekte edilmiş ve hastanın peryodik dilatasyon gereksiniminin azaldığı görülmüştür.

Dilatasyonlara dirençli striktürlerde, dilatasyon tedavisine ek olarak mitomisin c uygulamasının güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği olduğu, dilatasyon için gereken seans sayısını azalttığı bildirilmiştir [35,36]. Ancak mitomisin c uygulamasının tek başına yararı olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur [37]. Çalışmamızda, peryodik dilatasyonlara yanıt alındığından mitomisin c uygulaması yapılmamıştır.

Sonuç olarak, koroziv özofagus yaralanmalı olguların maliyetleri hesaplandığında endoskopi yapılan hastaların daha maliyetli olduğu görülmüştür [38]. Bu nedenle komplikasyonları, uzun ve pahalı tedavi süreçleri düşünüldüğünde koroziv maddelerin içilmesinin önlenmesi çok daha basit ve ekonomiktir.

Koroziv maddelerin gıda kapları içinde değil, kapalı ambalajlarda hatta kilitli dolaplarda muhafaza edilmesi ve ayrıca çocukların bakımı ile ilgilenen herkesin bu konuda bilinçlendirilmesi gereklidir. Ayrıca koroziv madde içeren ambalajlar, çocuklar için ilgi çekici renk ve tasarımlar içermemelidir.

Özellikle güçlü alkali yapıda koroziv madde yutan çocuklar semptomları olmasa bile özefagoskopi yapılana kadar özefagus hasarı olarak kabul edilmeli, hastaya takip ve yaklaşım bu doğrultuda olmalıdır. Özefagoskopi yapılma olanağı var ise bu işlemin ilk 24 saat içinde yapılmasının gerektiği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Rama BR, Robert SF. Caustics and Batteries. In Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 4th Ed (Eds Goldfrank LR et al.): Connecticut, Appleton-Lange. 1998; 1399-1424.
2. Ashcraft KW, Padula RT. The effect of dilute corrosives on the esophagus. Pediatrics. 1974;53(2):226-32.
3. Haller JA, Jr., Andrews HG, White JJ, Tamer MA, Cleveland WW. Pathophysiology and management of acute corrosive burns of the esophagus: results of treatment in 285 children. Journal of Pediatric Surgery. 1971;6(5):578-84. https://doi.org/10.1016/0022-3468(71)90382-4
4. Holinger LD. Caustic esophageal burns. In: Raffensperger JG, editor. Swenson's pediatric surgery. 5th ed. New York: Appleton & Lange; 1990. p. 827-31.
5. Nicosia JF, Thornton JP, Folk FA, Saletta JD. Surgical mana-

gement of corrosive gastric injuries. Annals of Surgery. 1974;180(2):139-43. https://doi.org/10.1097/00000658-197408000-00001
6. Jelenko C, 3rd, Story J, Ellison RG, Jr. Ingestion of mineral acid. Am Surg. 1974;40(2):97-104.
7. Rumack BH, Rumack CM. Disk battery ingestion. Jama. 1983;249(18):2509-11. https://doi.org/10.1001/jama.1983.03330420055037
8. Kost KM, Shapiro RS. Button battery ingestion: a case report and review of the literature. J Otolaryngol. 1987;16:252-7.
9. Millar AJW, Cywes S. Caustic strictures of the esophagus,in O'Neill JA, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG (eds): Pediatric Surgery. USA. Mosby 1998, p:969-979.
10. Lamireau T, Rebouissoux L, Denis D, Lancelin F, Vergnes P, Fayon M. Accidental caustic ingestion in children: is endoscopy always mandatory? J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001;33(1):81-4. https://doi.org/10.1097/00005176-200107000-00014
11. Crain EF, Gershel JC, Mezey AP. Caustic ingestions. Symptoms as predictors of esophageal injury. American Journal of Diseases of Children. (1960). 1984;138(9):863-5. https://doi.org/10.1001/archpedi.1984.02140470061020
12. Kaya M, Ozdemir T, Sayan A, Arikan A. The relationship between clinical findings and esophageal injury severity in children with corrosive agent ingestion. Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi = Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery: TJTES. 2010;16(6):537-40.
13. Betalli P, Falchetti D, Giuliani S, Pane A, Dall'Oglio L, de Angelis GL, et al. Caustic ingestion in children: is endoscopy always indicated? The results of an Italian multicenter observational study. Gastrointestinal Endoscopy. 2008;68(3):434-9. https://doi.org/10.1016/j.gie.2008.02.016
14. Havanond C, Havanond P. Initial signs and symptoms as prognostic indicators of severe gastrointestinal tract injury due to corrosive ingestion. The Journal of Emergency Medicine. 2007;33(4):349-53. https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2007.02.062
15. Kay M, Wyllie R. Caustic ingestions and the role of endoscopy. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001;32(1):8-10. https://doi.org/10.1097/00005176-200101000-00007
16. Lupa M, Magne J, Guarisco JL, Amedee R. Update on the diagnosis and treatment of caustic ingestion. The Ochsner Journal. 2009;9(2):54-9.
17. Atabek C, Surer I, Demirbag S, Caliskan B, Ozturk H, Cetinkursun S. Increasing tendency in caustic esophageal burns and long-term polytetrafluorethylene stenting in severe cases: 10 years experience. Journal of Pediatric Surgery. 2007;42(4):636-40. https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2006.12.012
18. Arevalo-Silva C, Eliashar R, Wohlgelernter J, Elidan J, Gross M. Ingestion of caustic substances: a 15-year experience. The Laryngoscope. 2006;116(8):1422-6. https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000225376.83670.4d
19. Harley EH, Collins MD. Liquid household bleach ingestion in children: a retrospektive review. Laryngoscope. 1997;107:122. https://doi.org/10.1097/00005537-199701000-00023
20. Mutaf O. Çocuklarda kostik özofagus yanıkları.Pediatrik Cerrahi Dergisi. 1988;2:69.
21. İçme F, Açikalin A, Ersoy O, Kozaci N. Yetiskin Kazara Koroziv Madde Alimlarinda Akut Dönemde Endoskopi Yapilmali mi?/Should Endoscopy be Performed in the Treatment of Accidental Corrosive Substance at the Acute Stage? Journal of Academic Emergency Medicine. 2011;10(1):1. https://doi.org/10.5152/jaem.2011.001
22. Cankorkmaz L, Köylüoğlu G, Güney C. Korozif özofagus yanıklı çocuklar ve özofagoskopi. Çocuk Cerrahisi Dergisi. 2009;23(3):110-3.
23. Satar S, Topal M, Kozaci N. Ingestion of caustic substances by adults. American Journal of Therapeutics. 2004;11(4):258-61. https://doi.org/10.1097/01.mjt.0000104487.93653.a2
24. Browne J, Thompson J. Caustic ingestion. In: Bluestone CD, Stool SE, Kenna MA, eds. Pediatric Otolaryngology. 4th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co; 2003:4330-4342.
25. Schaffer SB, Hebert AF. Caustic ingestion. J La State Med Soc. 2000;152(12):590-596.
26. Genç A, Mutaf O. Esophageal Motility Changes In Acute And Late Periods Of Caustic Esophageal Burns And Their Relation To Prognosis In Children. Journal of Pediatric Surgery. 2002;37:1526-28. https://doi.org/10.1053/jpsu.2002.36177
27. Özgüner İF, Savaş Ç, Yavuz MS, Kaya ŞA, Büyükyavuz Bİ. Çocuklarda kazara oluşan özofagus yanıkları. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2002;9(3).
28. Grosfeld JL, O'neill Jr JA, Fonkalsrud EW, Coran AG. Pediatric Surgery, 6th ed., Elsevier, Philedelphia, 2006. p.1082-1089.
29. Jeyasingham K. Benign Strictures of the Esophagus. In General Thoracic Surgery, (Eds Shields TW, Locicero III J, Ponn BR, Rusch WV). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 2005;2200-16.
30. Choi SR, Lillehei WC, Lund DP, Healy BG, Buonomo C, Upton J, et al. Esophageal Replacement in Children Who Have Caustic Pharyngoesophageal Strictures. Journal of Pediatr Surg. 1997;32:1083-8. https://doi.org/10.1016/S0022-3468(97)90404-8
31. Postlethwait RW. Chemical burns of the esophagus. Surg Clin North Am. 1983;63:915-24. https://doi.org/10.1016/S0039-6109(16)43092-6
32. Hawkins DB, Demeter MJ, Barnett TE. Caustic ingestion: controversies in management: A review of 214 cases. Laryngoscope. 1980;90:98-100. https://doi.org/10.1288/00005537-198001000-00012
33. Anderson KD, Rouse TM, Randolph JG. A controlled trial of corticosteroids in children with corrosive injury of the esophagus. N Engl J Med. 1990;323:637-40. https://doi.org/10.1056/NEJM199009063231004
34. Fulton JA, Hoffman RS. Steroids in second degree caustic burns of the esophagus: a systematic pooled analysis of fifty years of human data: 1956-2006. Clin Toxicol (Phila) 2007;45:402-8. https://doi.org/10.1080/15563650701285420
35. Divarci E, Kilic O, Dokumcu Z, Ozcan C, Erdener A. Topical Mitomycin C Application Is Effective Even in Esophageal Strictures Resistant to Dilatation Therapy in Children. Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques. 2017;27(5):e96-e100. https://doi.org/10.1097/SLE.0000000000000462
36. El-Asmar K, Amir M, Abdelkader H, El-Safoury H, Hamza A. Mitomycin C application in resistant caustic esophageal stricture. Annals of Pediatric Surgery. 2011;7(2):49-54. https://doi.org/10.1097/01.XPS.0000397456.82290.15
37. Chapuy L, Pomerleau M, Faure C. Topical mitomycin-C application in recurrent esophageal strictures after surgical repair of esophageal atresia. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2014;59(5):608-11. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000352
38. Çördük N, Sarıoğlu-büke A, Bağcı Ş, Acar K, Herek Ö, Koltuksuz U. Çocuklarda koroziv madde içiminin ekonomik etkisi ve adli takibi. Çocuk Cerrahisi Dergisi. 2009;23(3):114-9.

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2018;8(3):189-195
doi:10.5222/buchd.2018.77045

Araştırma

Hastanelere yönlendirilen adli çocuk istismarı olguları ile sağlık çalışanlarınca saptanan çocuk istismarı olgularının özelliklerinin karşılaştırılması

Comparison of characteristics of judicial child abuse cases directed to hospitals and child abuse cases detected by health care professionals

Zeynep SOFUOĞLU[1], Sinem CANKARDAŞ NALBANTÇILAR[2]

[1]*İzmir Demokrasi Üniversitesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye*
[2]*İstanbul Arel Üniversitesi, Psikoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye*

ÖZ

Amaç: Açığa çıkmayan çocuk ihmal ve istismarı (Çİİ) olguları, çocuğun daha fazla örselenmesine, adli sürecin başlatılamamasına ve çocuğa gereken yardımın yapılamamasına neden olmaktadır. Araştırmada, dört hastanede bir yıl içerisinde kaydedilmiş Çİİ olgularının incelenmesi ve adli bildirimde bulunulmuş olgular ile hastanelerin farklı birimlerinden istismar şüphesi ile yönlendirilmiş olguların karşılaştırılması amaçlanmıştır.
Yöntem: Araştırmaya İzmir'de bulunan dört hastanenin ilgili birimlerinde çocuk istismarı kapsamında kayıt altına alınmış olgular dâhil edilmiştir. Veri toplamak amacı ile "Balkan Çocuk İhmal ve İstismarı Epidemiyolojik Çalışması" için oluşturulan aktarım formları kullanılmıştır. Araştırmanın gizliliğinin korunması amacıyla veri toplama ekibi iki klinik psikologdan oluşmuştur. Olguların özellikleri tanımlayıcı istatistikler kullanılarak incelenmiştir. Grupların karşılaştırılmasında t-testi kullanılmıştır.
Bulgular: Yüzde 55'i adli olgu olmak üzere toplam 352 olguya ulaşılmıştır. Sağlık çalışanlarınca sevk edilen şüpheli olgularda istismarcının çoğunlukla aile üyesi olduğu, çocukların yaşı ortalamasının daha küçük olduğu saptanmıştır. Çİİ mağduru erkek çocukların %41,3'ü, kız çocukların %24,6'sı ise sağlık personeli tarafından belirlenmiştir. Bu çalışmada, istismara uğrayan çocuklarda okul ile ilgili sorunların ve alkol/madde kötüye kullanımının, kendine zarar verme davranışının ve psikiyatrik bozuklukların en sık karşılaşılan sorunlar olduğu görülmüştür.
Sonuç: Aile içinde gerçekleşen istismarın ve erkek çocukların deneyimlediği istismarın daha yüksek oranlarda gizli kaldığına göstermektedir. İstismar türleri ve bunlara maruz kalan çocuklarda gözlenen belirtiler konusunda hem ebeveynlerin hem de okullar, sosyal servisler, kolluk kuvvetleri ve birinci basamak sağlık hizmetleri çalışanlarının bilgilendirilmesi ile istismarın erken belirlenmesi ve gerekli müdahalelerin yapılması olasıdır.

Anahtar kelimeler: Çocuk istismarı, fiziksel şiddet, cinsel şiddet, psikolojik şiddet, ihmal

ABSTRACT

Objective: Cases of unrevealed child abuse and neglect (CAN) further traumatize the child, delay both the initiation of judicial process, and providing the necessary help these children need. In addition to this, without reporting, the legal process can't start and the perpetrator can't be punished. In this study, it was aimed to investigate the cases of CAN recorded in four hospitals within one year, and to compare judicial cases and cases referred from different departments of the hospitals upon suspicion of abuse
Methods: The research was conducted in relevant departments of four hospitals in Izmir, and with cases registered cases under the scope of child abuse. BECAN (Balkan Epidemiological Study on Child Abuse and Neglect) transfer forms were used. Comparisons of Group were made by using independent groups' t-test.
Results: A total of 352 cases were contacted, and 55% of them were forensic cases. It has been determined that perpetrators in suspected cases referred by health care professionals were mostly family members and the average age of the abused children were smaller. So 41.3% of males and 24.6% of females suffering from CAN were identified by healthcare professionals. Problems with schooling, alcohol/substance abuse, self-harming behaviors, psychiatric disorders were the most frequently encountered problems in exploited children in this research.
Conclusion: The results of this study indicate that child abuse inside the family circle and boys who experienced CAN are remained hidden at a higher rate. It is possible to detect abuse earlier and make interventions by informing parents, schools, social services, police and primary health care workers, about the types of abuse and the symptoms that appear in children who are exposed to them.

Keywords: Child abuse, physical violence, sexual violence, psychological violence, neglect

Alındığı tarih: 27.07.2018
Kabul tarihi: 14.08.2018

Yazışma adresi: Yard. Doç. Dr. Zeynep Sofuoğlu, İzmir Demokrasi Üniversitesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
e-mail: zeynep.sofu@gmail.com

Yazarların ORCİD bilgileri:

Z.S. 0000-0003-4136-9739
S.C.N. 0000-0003-4140-2168

GİRİŞ

1960'larda Amerikalı pediatrist Henry Kempe tarafından ilk defa rapor edilmesinden günümüze kadar çocuk ihmal ve istismarına (Çİİ) ilişkin rapor edilen olguların sayısının ve Çİİ'ye ilişkin farkındalığın giderek arttığı görülmektedir [1]. Çocuğun ihmal ve istismarı, çocuğun bedenine ve ruhsal gelişimine zarar vermesi ve sağlıklı gelişimi için gerekli ihtiyaçların karşılanmaması olarak tanımlanmaktadır. Çocuklar dünyanın her yerinde ve toplumun her kesiminde hem ev ortamında hem de diğer yaşam alanlarında hem yakınları hem de tanımadıkları kişiler tarafından istismar edilebilmektedir [2]. Son zamanlarda yapılan çalışmalar istismarcıların çoğunlukla çocuğun ve ailenin tanıdığı, çocuğa erişiminin kolay olduğu kişilerden oluştuğunu vurgulamaktadır [3,4]. Çocuğu istismar eden kişinin aile içinden ya da tanıdık biri olmasının istismarın açığa çıkması ve bildirimde bulunulması açısından bir engel oluşturduğu görülmektedir. Çoğu aile içi olgular bu nedenle açığa çıkmamakta, açığa çıkmayan istismar da çocuğu korumak için gerekli önlemlerin alınamamasına ve çocuğun uzun süreli, tekrarlayan istismara maruz kalmasına neden olmaktadır [4]. Tüm bu engellerin ortadan kaldırılabilmesi, etkili müdahale ve önleme çalışmalarının yapılabilmesi için Çİİ olgularına ilişkin bilginin arttırılması gerekmektedir.

Türkiye'de istismar olgularının belirlenmesi ve bildirimi sürecinde pek çok kurum rol oynamaktadır. Bunların başında polis, adliyeler, hastaneler ve Adli Tıp kurumu gelmektedir [5]. Çocuğun, yaşadığı olayın, istismarı yapan kişilerin, çocuğa bakım verenlerin ve çocuğun yaşamındaki belirli risk etmenlerinin bilgileri her kurumda farklı ölçülerde kaydedilmektedir. Bu durum ise istismarı bir bütün olarak algılamayı zorlaştırmaktadır. Bu çalışmanın amacı, hastaneye adli değerlendirme için yönlendirilen çocuk istismarı olguları ile sağlık personelinin şüphesi ile belirlenen Çİİ olgularını inceleyerek bu olgular hakkında kapsamlı bilgi edinmektir. Bununla birlikte, şüpheli olgulara ait özellikler ile bildirimde bulunulmuş olguların özelliklerini karşılaştırarak gizli kalan Çİİ olgularına ilişkin risk faktörlerini belirlemek amaçlanmıştır. Bu araştırma "Balkan Çocuk İhmal ve İstismarı Epidemiyolojik Çalışması" (BECAN) adlı projenin alt çalışması olarak sürdürülmüştür ve "Avrupa Birliği Yedinci Çerçeve Programı"ndan 23478 sözleşme numarası ile desteklenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Etik Onay

Bu araştırmanın Etik Kurul onayı İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Baştabipliği Yerel Etik Kurulu'nun 29.11.2011 tarihli 29 numaralı toplantısı sonucunda alınmıştır.

Örneklem

Araştırmaya İzmir'de bulunan dört hastanenin ilgili birimlerinde Ekim 2010 - Ekim 2011 tarihleri arasında çocuk istismarı kapsamında kayıt altına alınmış olgular dâhil edilmiştir. Dört hastaneden ikisinin çocuk psikiyatri birimine yönlendirilmiş adli olgular incelenirken, bir hastanede çocuk psikiyatri birimi olmadığı için sosyal hizmet birimine istismar şüphesi ile hastanenin diğer birimlerinden yönlendirilmiş olgular incelenmiştir. Dördüncü hastanede de benzer şekilde diğer hastane birimlerinden istismar şüphesi ile çocuk koruma birimine yönlendirilmiş olgular incelenmiştir. Buna göre ulaşılan 352 olgunun 249'u (%70,7) adli olguları içerirken geri kalanı sağlık çalışanlarının istismar şüphesi ile yönlendirdiği olgulardan oluşmaktadır. Tablo 1'de veri toplanan kurumların özelliklerine ilişkin bilgiler yer almaktadır.

Veri Toplama Araçları

Veri toplamak amacı BECAN için oluşturulan aktarım formları kullanılmıştır. Formlarda bilgiler olgu kimliği, çocukla ilgili bilgiler, olayla ilgili bilgiler, faillerle ilgili bilgiler, bakım verenle ilgili bilgiler, aile ile ilgili bilgiler, ev ile ilgili bilgiler, önceki kötü muamele ve olgu takibi olmak üzere dokuz ana başlık altında kategorize edilmiştir.

Veri Toplama Süreci

Araştırmanın gizliliğinin korunması amacıyla veri toplama ekibi iki klinik psikolog ile sınırlandırılmıştır. Araştırmacılara iki bölümden oluşan sekiz saatlik bir eğitim verilmiştir. Eğitimin ilk bölümünde akta-

Tablo 1. Kurumların özellikleri.

		Kurum Yapısına İlişkin Özellikler				
	Kayıtlı Vakaların Niteliği	**Çİİ ile İlgili Personel**	**Aylık Ortalama Çİİ Sayısı**	**Rutin Çİİ Tarama Politikası**	**Çİİ ile ilgili Eğitim**	**Kurumda Eğitilmiş Personel**
Behçet Uz Çocuk Hastanesi	Adli Olgu	20	15	Yok	Var	Var
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Hastane içi yönlendirme	5	5	Yok	Var	Var
Ege Üniversitesi Hastanesi Çocuk Koruma Birimi	Hastane içi yönlendirme	15	10	Yok	Var	Var
Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Psikiyatrisi	Adli Olgu	20	10	Yok	Var	Var

rım formlarının tanıtılması, araştırmanın amaçları ve kayıt tutmaya ilişkin bilgilere yer verilmiştir. Eğitimin ikinci bölümünde ise şahıslara ait bilgiler gizli tutulacak şekilde, gerçek olgular üzerinden veri elde etme çalışması yapılmıştır ve araştırmacıların tuttukları kayıtlar karşılaştırılmıştır.

Hastane dosyaları incelenirken olgu kimliği adli kayıtların gizliliği göz önünde tutularak oluşturulan bir kodlama sistemi ile kayıt altına alınmıştır. Araştırmacılar her bir olguya ait dosyayı okuyarak, dosyada yer alan bilgileri kayıt formlarına aktarmışlardır.

Veri Analizi

Araştırma veri tabanına kaydedilen bilgiler tanımlayıcı istatistikler kullanılarak analiz edilmiş ve analiz için IBM SPSS Statistics 22 programı kullanılmıştır. Olgulara ve olayın özelliklerine ilişkin bilgilerin analizinde tanımlayıcı istatistikler (frekans, ortalama ve standart sapma) kullanılmıştır. Olguların yönlendirilme türü ile yaş arasındaki ilişkiyi incelemek için bağımsız gruplar t-testi yapılmıştır. Cinsiyet ile yönlendirilme türü arasındaki ilişki ise ki-kare testi kullanılarak incelenmiştir. Araştırmada örneklem büyüklüğü göz önünde tutularak istatistik anlamlılık düzeyi $p<.001$ olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Araştırma kapsamında ulaşılan olguların 260'ı (%73,9) kız çocuklarından oluşmaktadır. Olguların yaşları 0-18 arasında değişmektedir ve yaş ortalaması 12,1'dir (±4,3). Erkek çocuklarının %41,3'ü, kız çocuklarının ise %24,6'sı sağlık görevlileri tarafından istismar şüphesi ile yönlendirilmiş olgulardır. Hem adli olgular içinde hem de şüpheli istismar olguları içerisinde kız çocuklarının oranı erkek çocuklardan anlamlı düzeyde farklı çıkmıştır [χ^2 (1, N=352) = 9.20, $p<.01$]. Cinsiyete göre şiddet türünün dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir. Her iki cinsiyette de en

Tablo 2. Cinsiyete göre şiddet türü dağılımı.

	Cinsel n (%)	**Fiziksel n (%)**	**Fiziksel ve Cinsel n (%)**	**Psikolojik + İhmal n (%)**	**Toplam Cinsiyet n (%)**
Erkek	44 (47.8)	14 (15.2)	17(18.5)	17 (18.5)	92 (26.1)
Kadın	158 (60.8)	20 (7.7)	54 (20.8)	28 (10.8)	260 (73.9)
Toplam	202 (65.8)	34 (11.1)	71 (23.1)	45 (12.8)	352 (100.0)

yaygın görülen istismar türü cinsel istismar iken, cinsel istismara maruz kalma oranı kız çocuklarında daha yüksektir. Erkeklerde hem fiziksel hem de psikolojik istismar/ihmal oranı kızlardan daha yüksek iken, fiziksel ve cinsel istismarı birlikte deneyimleyen kız ve erkeklerin oranının birbirine yakın olduğu görülmüştür.

Olguların yaş ortalamalarının yönlendirilme türüne göre farklılaştığı görülmüştür (t=9,296, p<,001). Sağlık personeli tarafından istismara uğradığından şüphelenilen çocukların yaş ortalamasının (Ort=9,03), adli olguların yaş ortalamasından (Ort=13,3) daha küçük olduğu görülmüştür. Yaş gruplarına göre şiddet türlerinin dağılımı Tablo 3'te görüldüğü gibidir. Tablodan da anlaşılacağı üzere 0-11 yaş arası çocuklar arasında fiziksel, psikolojik şiddet ve ihmale uğrama oranı daha yüksek iken, 12 yaş üzeri çocukların hem cinsel hem de cinsel şiddet ile birlikte fiziksel şiddete maruz kalma oranı diğer şiddet türlerine göre daha yüksektir.

Psikiyatrik ve davranışsal bozuklukların şiddet türüne göre dağılımı Tablo 4'te yer almaktadır. Buna göre bilişsel bozukluğa (entelektüel yeti yitimi) sahip çocuklar arasında cinsel istismara daha sıklıkla karşılaşılmaktadır. Okula düzensiz devam etme, kendine zarar verme davranışı, psikiyatrik bozukluk, okul başarısızlığı ve kaçma davranışının tüm istismar türlerinde en sık karşılaşılan problem olduğu görülmüştür. Alkol/madde kötüye kullanımına ise en fazla psikolojik şiddet ve ihmal olgularında rastlanmıştır.

Olguların yönlendirilme türüne göre istismarcının çocukla ilişkisine yönelik bulgular Tablo 5'te yer almaktadır. Adli olgularda failin çoğunlukla aile dışından olduğu (%75,6) dikkat çekerken, sağlık personeli tarafından istismar şüphesi ile yönlendirilen çocuklarda failin çoğunlukla aile üyelerinden biri olduğu (%79,0) görülmüştür. Faillerden 38'inin yaşının 17 ve altı olduğu; bu kişilerden üçü hariç hepsinin cinsel istismar faili olduğu belirlenmiştir. Üç kişi fiziksel şiddet failidir. Geriye kalan ve yaşına ilişkin

Tablo 3. Yaş Gruplarına göre şiddet türlerinin dağılımı (n=352).

	Fiziksel		Cinsel		Fiziksel + Cinsel		Psikolojik+İhmal	
	n	%	n	%	n	%	n	%
0 - 5 yaş	8	23.5	9	4.5	2	2.8	17	37.8
6 - 11 yaş	10	29.4	53	26.2	14	19.7	13	28.9
12 - 15 yaş	11	32.4	91	45.0	32	45.1	9	20.0
16 - 18 yaş	5	14.7	49	24.3	23	32.4	6	13.3

Tablo 4. Şiddet türüne göre psikiyatrik ve davranışsal bozuklukların frekans dağılımı (n=352)*

	Cinsel İstismar	Fiziksel İstismar	Psikolojik Şiddet ve İhmal
Bilişsel bozukluk	18	4	3
Okul başarısızlığı	29	13	4
Saldırgan davranış	4	2	4
Kendine zarar verme	36	24	18
Uygunsuz cinsel davranış	4	1	3
Suça karışma	2	1	1
Psikiyatrik bozukluk	37	24	31
Alkol/madde kötüye kullanımı	9	13	25
Kaçma davranışı	17	15	7
Okul devamsızlığı	28	20	31
Toplam	118	71	96

**67 eksik veri*

Tablo 5. Vakanın yönlendirilme türüne göre istismarcının çocukla ilişkisi (n=352)*

	Adli Vaka		Şüpheli		Tüm Vakalar	
	n	%	n	%	n	%
Aile Üyesi	47	38,5	75	61,5	122	42,4
Akran	23	92,0	2	8,0	25	8,7
Aile dışı tanıdık	30	96,8	1	3,2	31	10,8
Yabancı	66	81,5	15	18,5	81	28,1
Belirtilmemiş	27	93,1	2	6,9	29	10,1

**64 eksik veri*

bilginin kaydedildiği 161 failin yaş ortalaması ise 35,3'tür (SS=13,1). İstismar türü ile failin cinsiyeti arasındaki ilişki incelendiğinde fiziksel ve psikolojik istismar açısından bir fark bulunmamıştır (p>,05). Ancak cinsel istismarda bulunan erkeklerin (250/284) kadın faillerden (3/44) anlamlı şekilde fazla olduğu [χ^2(2, N=352)=143,06, p<,001] görülmüştür. Bununla birlikte, kadın faillerin (36/44) erkeklerden (26/284) daha fazla çocuğu ihmal ettiği görülmüştür [χ^2 (2, N=352)=131,76, p<,001].

TARTIŞMA

Bir yıl içinde dört hastanede kaydedilen çocuk istismarı olgularının geriye dönük incelenmesinin amaçlandığı çalışmada, toplam 352 olguya ulaşılmıştır. Hem mevcut sistem içinde kayıtların yetersiz oluşu hem de yeterli sayıda akademik çalışmanın yapılmamış olması nedeniyle ülkemizde çocuk istismarı konusunda sağlıklı ulusal veriler elde etmek zordur [6-8]. Türkiye'de öz-bildirim ölçeği kullanılarak okullarda yürütülen epidemiyolojik araştırmada ömür boyu istismar deneyimleme oranının 11, 13 ve 16 yaş grubu çocuklarında %70 ile %42 arasında değiştiği görülmüştür [9]. Bu rakamlara göre Türkiye'de çocuk istismarı oranlarının, kayıtlı olguların oranlarından çok daha yüksek olduğunu söylemek olasıdır.

Araştırmada olguların yaklaşık %66'sının yalnızca cinsel istismar, %23'ünün de hem fiziksel hem cinsel istismar deneyimlediği görülmüştür. Bu sonuç cinsel istismar ile birlikte en sık görülen istismar türünün fiziksel istismar olduğunu belirten Türkiye'de yürütülmüş bir epidemiyolojik araştırmanın bulguları ile tutarlıdır [4]. Araştırma bulgularından dikkati çeken bir diğer konu fiziksel ve cinsel istismar dışında kalan istismar türlerine ilişkin bildirim oranının oldukça düşük olduğudur. Gözle görünür etkileri olmaması nedeniyle psikolojik istismar ve ihmal gözden kaçabilmekte ya da doğrudan fiziksel etkileri olmaması nedeniyle fiziksel ya da cinsel istismar kadar önemsenmeyebilmektedir. Oysa Hard, Germain ve Brassard [10] gözden geçirme çalışmalarında, psikolojik istismarın çocuklar üzerinde iştahta azalma, yalan söyleme, çalma, enkopreszis, enürezis, düşük benlik saygısı, olumsuz kendilik algısı, duygusal instabilite, uyum sorunları, azalmış duygusal tepki, bağımsız hareket edememe, düşük akademik başarı, başkalarına güven duyamama, depresyon ve intihar gibi ciddi etkileri olduğunu raporlamıştır. Psikolojik istismar, çoğunlukla birlikte görülen diğer istismar türlerine göre daha fazla tek başına meydana gelmektedir [11]. Psikolojik şiddet ve ihmali tek başına bir tehdit olarak görmek çocuk koruma servisleri, sağlık personeli ve okul çalışanlarının bu istismar türlerini de fark etmelerini ve gerekli müdahalelerde bulunmalarını sağlayabilir.

Çocuk ihmal ve istismarı belirlenmesi dünya genelinde belki de en zor olan şiddet türüdür. Suçluluk, utanç, failin tehdidi ya da intikam alacağı korkusu ve dışlanma korkusu istismara uğrayan çocuğun başına gelenleri açığa vurmasını engellemektedir [12]. Diğer yandan çocuğun faile olan yakınlığı, çocuğun yaşı, cinsiyeti de istismarın belirlenmesini ya da açığa vurulmasını etkilemektedir [13]. Yapılan bir çalışmada, istismarcının aile üyesi olduğu durumda istismara maruz kalan çocukların %53'ünün asla istismarı bildirmediği görülmüştür [14]. Yine Sauizer, istismarcının aile dışından biri olması durumunda açığa vurmama oranının %39'a düştüğünü belirtmiştir. Bu çalışmada da şüpheli olgularda failin çoğunlukla aile içinden biri olduğu, bildirimde bulunulmuş adli olgularda ise failin yabancı biri ya da aile dışından biri olduğu görülmüştür. Yine bu çalışmada sağlık personelinin şüphesi ile yönlendirilen olguların yaş ortalamasının, adli bildirimde bulunulmuş olgulara göre daha düşük olduğu görülmüştür. Daha küçük yaştaki çocukların sosyal cinsel tabular hakkında yeterli bilgisi olmaması ve bu çocukların bilişsel gelişim düzeyi açısından cinsel istismarı anlamakta zorlanmaları başlarına geleni bildirmelerini engelleyebilmektedir [12].

Cinsiyet de Çİİ bildirimini ve belirlenmesini etkileyen önemli faktörlerden biridir. Bu çalışmada, Sofuoğlu'nun [4] çalışması ile tutarlı olacak şekilde cinsel istismara uğramış olguların %78'inin kız çocuklarından oluştuğu görülmüştür. Ancak erkeklerin yaklaşık yarısının sağlık personelinin şüphesi ile yönlendirilmiş olması erkek çocukların istismarının gizli kaldığına işaret etmektedir. Bir çalışmada, erkek istismar mağdurlarının yalnızca 1/3'inin açığa çıktığı belirtilirken bir başka araştırmada da cinsel istismara

uğrayan erkek çocukların bildirimde bulunma oranının %16'dan az olduğu belirtilmiştir [15,16]. Bununla birlikte, birçok araştırmada klinisyenlerin ve sosyal çalışmacıların erkek çocuklarda cinsel istismarı dikkate alma oranlarının düşük olduğuna dikkat çekilmektedir [17-19]. Özellikle ataerkil toplumlarda cinsel istismar yalnızca kız çocukların başına gelebilecek bir olay gibi algılanırken, erkeğin istismarı da utanılacak bir durum olarak algılanmaktadır. Bir erkeğin başka bir erkek tarafından cinsel istismara uğraması sonucu çocuğun kendisi de çevresi de mağdurun istismar sonucu eşcinsel olacağından endişe ettiği için istismarı gizleyebilmektedir [20]. Son zamanlarda farklı ülkelerde yapılan çalışmalar cinsel istismar oranı açısından kız ve erkekler arasında fark olmadığını ya da erkeklerin kızlardan daha fazla cinsel istismara maruz kaldığına işaret etmektedir [13,1].

Yapılan çalışmada, istismara uğrayan çocuklarda okul ile ilgili sorunların ve alkol/madde kötüye kullanımı, kendine zarar verme davranışı ve psikiyatrik bozuklukların en sık karşılaşılan sorunlar olduğu görülmüştür. Benzer şekilde fiziksel istismar deneyimlemiş çocukların on iki yıl takip edildiği bir çalışmada, istismara uğramış çocukların, istismar deneyimlememiş olan çocuklara göre okula devamsızlık oranlarının, depresyon, anksiyete, travma sonrası stres bozukluğu ve agresyon düzeylerinin daha yüksek olduğu ve daha fazla sosyal sorunlar yaşadığı görülmüştür [21]. Dube ve ark. [22] çocukluğunda cinsel istismara uğramış yetişkinlerde cinsiyet fark etmeksizin alkol/madde kötüye kullanımı ve intihar girişimi oranlarının daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Görüldüğü gibi istismarın çocuklar üzerinde hem kısa hem de uzun vadeli ciddi etkileri olmaktadır. Bu bulgular, ebeveynlerin ve öğretmenlerin çocuklardaki davranışsal ve ruhsal değişiklikleri fark ettiğinde istismarı düşünmelerinin, ÇİH'nin erken belirlenmesini sağlayabileceğini göstermektedir. Diğer yandan bu bulgular, istismar mağduru çocuklara davranışsal, ruhsal ve okul ile ilgili sorunlarının sağaltımına yönelik hizmet sağlanması gerektiğini göstermektedir. İleride yapılacak çalışmalarda istismarın etkilerini tedavi etmeye yönelik sosyal servis programlarının geliştirilmesi ve bu programların etkililiğinin mesine odaklanılması önerilmektedir.

İstismar açığa çıkmadığında çocuklar yinelemeli ve uzun süreli istismara maruz kalmakta hem fiziksel hem de ruhsal olarak daha fazla hasar görmektedir. İstismar mağduru çocuklarda gözlenen belirtiler konusunda hem ebeveynlerin hem de okullar, sosyal servisler, kolluk kuvvetleri ve birinci basamak sağlık hizmetleri çalışanlarının bilgilendirilmesi ile istismarın erken belirlenmesi sağlanabilir. Gilbert ve ark. [23] hazırladıkları raporda tüm sektörlerde çalışanların ÇİH bildiriminde bulunmama nedenlerini ele almışlardır. Bunlar: (i) çocuğa kötü muamele belirtilerini bilmemek ya da farkında olmamak, (ii) istismar bildiriminin nereye ve nasıl yapılacağına dair sürece hâkim olmamak ve (iii) bildirimde bulunmanın çocuğa daha fazla zarar vereceğinden korkmak olarak belirtilmiştir. Gelecekte bu engelleri kaldırmaya yönelik eğitim ve müdahale programlarının geliştirilmesi ile gizli kalan istismarın açığa çıkmasının sağlanabileceği düşünülmektedir.

Teşekkür: BECAN Projesi kapsamında kayıtlara geçen "ÇİH" verilerin toplanmasında ve Etik Onayın alınmasında katkıda bulunan; Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Özlem Gencer Kıdak'a, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Sadık Akşit'e, İzmir S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Psikiyatrisi Uzmanı Dr. Ayşe Kutlu'ya ve İzmir S.B.Ü. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hastalıkları Uzmanı Doç. Dr. Oya Halıcıoğlu Baltalı'ya teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Nikolaidis G, Petroulaki K, Zarokosta F, Tsirigoti A, Hazizaj A, Cenko et al. Lifetime and past-year prevalence of children's exposure to violence in 9 Balkan countries: the BECAN study. Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health. 2018;12(1):1. https://doi.org/10.1186/s13034-017-0208-x
2. World Health Organization, Preventing child maltreatment: A guide to taking action and generating evidence 2006; WHO Press, Geneva.
3. Yektas C, Tufan AE, Buken B, Cetin NY, Yazici M. Evaluation of abuse and abuser's features and risk factors associated with psychopathology in children and adolescents victimized by sexual abuse]. Anadolu Psikiyatri Derg. 2018;19(5):501-8.

Turkish.
https://doi.org/10.5455/apd.291908
4. Sofuoglu Z, Cankardas - Nalbantcilar S, Oral R & Ince B. Case based surveillance study in judicial districts in Turkey: Child sexual abuse sample from four provinces. Child & Family Social Work 2017; 19-8.
5. Acehan S, Bilen A, Ay MO, Gülen M, Avci A ve İçme F. Çocuk istismarı ve ihmalinin değerlendirilmesi. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2013;22(4):591-614.
6. Tıraşçı Y ve Gören S Çocuk İstismarı ve İhmali. Dicle Tıp Dergisi. 2007;34(1):70-4.
7. Ağırtan CA, Akar T, Akbas S, et al. Contributing Multidisciplinary Teams (MDT). Establishment of interdisciplinary child protection teams in Turkey 2002-2006: identifying the strongest link can make a difference! Child Abuse Negl. 2009;33(4):247-55.
https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2008.12.008
8. Oral R, Can D, Kaplan S, Polat S, Ateş N, Cetin G et al. Child abuse in Turkey: an experience in overcoming denial and a description of 50 cases. Child Abuse Negl. 2006;25(2):279-90.
https://doi.org/10.1016/S0145-2134(00)00241-6
9. Sofuoğlu Z, Oral R, Aydın F, Cankardeş S, Kandemirci B, Koç F, Halıcıoğlu O, Akşit S. Türkiye'nin üç ilinde olumsuz çocukluk çağı deneyimleri epidemiyolojik çalışması. Türk Pediatri Arşivi. 2014;49:47-56.
10. Hart SN, Germain R, & Brassard MR. The challenge: to better understand and combat the psychological maltreatment of children and youth. In M. R. Brassard, R. Germain, & S. N. Hart (Eds.), Psychological maltreatment of children and youth 1987; (pp. 3-24). New York: Pergamon Press.
11. Jellen LK, McCarroll JE, & Thayer LE. Child emotional maltreatment: a 2-year study of US Army cases 22. Child Abuse & Neglect. 2001;25(5):623-39.
https://doi.org/10.1016/S0145-2134(01)00231-9
12. Goodman-Brown TB, Edelstein RS, Goodman GS, Jones DP & Gordon DS. Why children tell: A model of children's disclosure of sexual abuse. Child Abuse & Neglect. 2003;27(5):525-40.
https://doi.org/10.1016/S0145-2134(03)00037-1
13. Al-Eissa MA, Albuhairan ES, Qayad M, Saleheen H, Runyan D & Almuneef M. Determining child maltreatment incidence in Saudi Arabia using the ICAST-CH: A pilot study. Child Abuse & Neglect. 2015;42:174-82.
https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2014.08.016
14. Sauzier M. Disclosure of child sexual abuse: For better or for worse. Psychiatric Clinics of North America. 1989;12:455-69.
https://doi.org/10.1016/S0193-953X(18)30443-X
15. Goldman JDG, and Usha KP. Some methodological problems in estimating incidence and prevalence in child sexual abuse research. Journal of Sex Research. 2000;37(4):305-14.
https://doi.org/10.1080/00224490009552052
16. Mohler Kuo M, Landolt MA, Maier T, Meidert U, Schönbucher V, Schnyder U et al. Child sexual abuse revisited: A population-based cross-sectional study among Swiss adolescents. Journal of Adolescent Health. 2014;54(3):304-11.
https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2013.08.020
17. Finkelhor D. The sexual abuse of boys. Victimology: An International Journal. 1981;6:76-84.
18. Finkelhor D. Child sexual abuse: New theory and research; 1984; New York: Free Press.
19. Pierce R & Pierce LH. The sexually abused child: A comparison of male and female victims. Child Abuse and Neglect. 1986;9:191-9.
https://doi.org/10.1016/0145-2134(85)90011-0
20. Fontes LA & Plummer C. Cultural issues in disclosures of child sexual abuse. Journal of Child Sexual Abuse. 2010;19(5):491-518.
https://doi.org/10.1080/10538712.2010.512520
21. Lansford, JE, Dodge KA, Pettit GS, Bates JE, Crozier J, & Kaplow JA. 12-year prospective study of the long-term effects of early child physical maltreatment on psychological, behavioral, and academic problems in adolescence. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine. 2002;156(8):824-30.
https://doi.org/10.1001/archpedi.156.8.824
22. Dube SR, Anda RF, Whitfield CL, Brown DW, Felitti VJ, Dong M, & Giles WH. Long-term consequences of childhood sexual abuse by gender of victim. American Journal of Preventive Medicine. 2005;28(5):430-8.
https://doi.org/10.1016/j.amepre.2005.01.015
23. Gilbert R, Kemp A, Thoburn J, Sidebotham P, Radford L, Glaser D et al. Recognizing and responding to child maltreatment. The Lancet. 2009;373(9658):167-80.
https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61707-9

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2018;8(3):196-204
doi:10.5222/buchd.2018.52824

Araştırma

Trikotillomanisi olan çocuklarda ebeveynlik ve aile uyumu: Olgu kontrol çalışması

Parenting and family adjustment in pediatric trichotillomania: A case control study

Deniz ARGÜZ ÇILDIR[1], Aylin ÖZBEK[2], Aybüke Tuğçe MUSTAN[3]

[1]Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Bölümü, İzmir
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İzmir
[3]Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Bölümü, Gaziantep

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, trikotillomani tanısı alan çocukların aile özellikleri, ebeveyn tutumları ve aile uyumlarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırılarak incelenmesi amaçlanmıştır.
Yöntem: Çalışmaya saç koparma nedeniyle başvuran 4-12 yaş aralığında 24 çocuk ile aynı hastanelerin farklı polikliniklerine başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden; yaş ve cinsiyet olarak benzer 54 sağlıklı çocuk ile aileleri katılmıştır. Olgu grubunun hastalık şiddeti Klinik Global İzlenim Ölçeği hastalık şiddeti indeksi (CGI-SI) ile belirlenmiştir. Ailelerin ebeveyn tutumları ve anne baba çocuk uyumları çocuk uyumu ve anne baba yeterlik ölçeği (CAPES-TR) ve anne babalık ve aile uyum ölçeği (PAFAS) ile araştırılmıştır.
Bulgular: Trikotillomani olgularının CGI-SI puanı ortalaması 4.00±1.02'dir. Olgu grubunun ebeveynlerinin aile yapısı ve eş ilişkisi kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde farklıdır (sırasıyla p=0.025, p=0.018). Olgu grubu ebeveynleri PAFAS alt ölçeklerinden zorlayıcı anne babalık, anne baba çocuk ilişkisi, anne baba duygusal uyum ve takım çalışması alanlarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklıdır (sırasıyla p=0.001, p=0.000, p=0.000, p=0.009). Benzer şeklide CAPES-TR alt ölçeklerinden duygusal ve davranışsal uyum ve ebeveyn öz yeterliliği trikotillomani grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha bozuktur (sırasıyla p=0.001, p=0.000, p=0.000). CGI-SI puanları ile PAFAS alt ölçeklerinden zorlayıcı anne babalık, anne baba çocuk ilişkisi, anne baba duygusal uyumu ve takım çalışması ilişkiliyken (sırasıyla p=0.003, p=0.000, p=0.000, p=0.008); CGI-SI ile CAPES-TR alt ölçeklerinden davranışsal ve duygusal uyum ve ebeveyn öz yeterliliği puanları ilişkilidir (sırasıyla p=0.000, p=0.001, p=0.000).
Sonuç: Trikotillomani tanısı alan çocuklar ile sağlıklı çocukların aile özellikleri, ebeveyn tutumları ve aile uyumlarının ele alınması, olguların tedavisinde kullanılan ilişkisel ve davranışsal müdahalelere katkı sunabilir.

Anahtar kelimeler: aile, işlevsellik, ebeveynlik, trikotillomani

ABSTRACT

Objective: This study aims to explore family characteristics, parental attitudes and family adjustment of patients diagnosed with trichotillomania in comparison with healthy controls.
Method: Twenty-four children aged 4-12 years admitted to two different child and adolescent mental health services due to hair pulling and 54 age, and sex-matched healthy controls were included in the study. In addition to sociodemographic data, severity of illness was determined by Clinical Global Impression Scale-Severity Index (CGI-SI). Parenting characteristics and family adjustment were assessed by Parenting and Family Adjustment Scale (PAFAS) and Child Adjustment and Parent Efficacy Scale (CAPES-TR).
Results: Mean (±SD) CGI-SI score in trichotillomania cases was 4.00±1.02 (mean±SD). Cases significantly differed from controls regarding family structure and the quality of parental relationship (p=0.025; and p=0.018, respectively). PAFAS scores of coercive parenting, parent- child relationship, parental emotional adjustment and parental team work were significantly different from controls (p=0.001, p=0.000, p=0.000, and p=0.009 respectively). Similary, emotional and behavioral maladjustment scores and parental self-efficacy scores of CAPES-TR were significantly worse in cases with trikotillomania (p=0.001, p=0.000, and p=0.000, respectively). CGI-SI scores were positively correlated with PAFAS scores of coercive parenting, parent child relationship, parental emotional adjustment and parental teamwork (p=0.003, p=0.000, p=0.000, p=0.008; respectively). While CGI-SI scores were correlated with behavioral and emotional maladjustment scores parental self-efficacy scores of CAPES-TR were correlated with CGI-SI scores (p=0.000, p=0.001, p=0.000, respectively).
Conclusion: Considering family characteristics, parental attitudes and family adjustment in pediatric cases with trichotillomania may contribute to relationship based and behavioral interventions used for the treatment of these cases .

Keywords: family, function, parenting, trichotillomania

Alındığı tarih: 21.06.2018
Kabul tarihi: 13.08.2018

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Deniz Argüz Çıldır, Kültür Mah. Atatürk Cad. No: 113, Konak 35220 İzmir
e-mail: deniz.argz@yahoo.com

**Bu çalışma, 25-29 Nisan 2018 tarihinde Antalya'da yapılan 10. Uluslararası Psikofarmakoloji Kongresi & 6. Uluslararası Çocuk ve Ergen Psikofarmakolojisi Sempozyumu'nda sözel bildiri olarak sunulmuştur.*

Yazarların ORCİD bilgileri:

D.A.Ç. 0000-0002-6708-8372
A.Ö. 0000-0001-9187-363X
A.T.M. 0000-0002-4740-4649

GİRİŞ

Trikotillomani, (TTM) bireyin kendi saçlarını fark edilebilen açıklık ortaya çıkacak biçimde tekrar tekrar yolması ile kendini gösteren, benlik saygısında düşüklük, toplumsal ilişkilerde belirgin kısıtlılık ve işlevsel bozulma ile seyreden kronik bir dürtü kontrol bozukluğudur [1]. İlk kez DSM-III-R (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)'de sınıflandırma sistemine dâhil edilmiş, DSM-IV-TR'de dürtü denetim bozuklukları alt başlığındayken DSM-5 de Obsesif Kompülsif Bozukluk ve İlişkili Bozukluklar arasında sınıflandırılmıştır [2]. Üniversite öğrencilerinde trikotillomaninin %1-3 sıklığında görüldüğü bildirilmekle birlikte [3,4], subklinik saç koparma davranışının genç erişkinlerde %15 sıklığına kadar ulaştığı saptanmıştır [5]. Çocuklarda ise saç yolma prevelansı %1 olarak bildirilmektedir [3]. Trikotillomaninin cinsiyetler arası görülme sıklığı tartışmalıdır. Çocukluk döneminde her iki cinsiyette eşit görülürken, erişkin dönemde kadın cinsiyetin baskın olduğunu bildiren ya da her iki cinste eşit görüldüğünü belirten çalışmalar vardır [6,7].

Trikotillomaninin etiyolojisinde birçok etken ileri sürülmüş genetik yatkınlık, nörobiyolojik, nöroanatomik, evrimsel etmenler ve hormonal etkiler göz önünde bulundurulmuştur [8]. Ek olarak trikotillomaniye davranışsal ve psikanalitik model ve regülasyon mekanizmaları açılarından da yaklaşılmıştır. Az sayıda araştırma trikotillomani etiyolojisinde travmanın rolünü çalışmıştır. Olguların aile ilişki sorunlarının hastalığa olası katkısı kısıtlı sayıdaki araştırmaya konu olmuştur. Makalede yer alan bir çalışmada, infantil dönemde başlayan trikotillomani olgularının anne çocuk ilişkileri incelenmiş ve annelerin fiziksel temas ve sıcaklıktan yoksun oldukları, intruziv ve kontrolcü davrandıkları, çocukları ile paylaşımlarının az olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda bu olguların annelerinin olumsuz duygulara, özellikle agresyona aşırı duyarlı oldukları bildirilmiştir. Ek olarak aşırı kontrolcü ve saldırgan annelerin yanı sıra edilgen babalar da dikkat çekmiştir [9]. Anne baba ilişkisi ve ebeveyn tutumlarının incelendiği bir olgu serisinde bu çocukların ebeveynlerinin çocuklar üzerindeki duygusal yatırımlarının zayıf olduğu, ebeveynlerin çocukların temel bakım gereksinimlarını karşılamakta yetersiz kaldıkları, aynı zamanda bu ebeveynlerin aşırı kontrolcü oldukları ve otoriter tutum sergiledikleri bildirilmiş ve etiyolojide marital sorunlardan çok ebeveyn-çocuk ilişki sorunlarının ön planda olduğu düşünülmüştür [10]. Bu çalışmada, trikotillomani olgularının aile özellikleri, ebeveyn tutumları ve aile uyumlarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırılarak incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Örneklem

Bu çalışmaya bir üniversite hastanesi ve bir eğitim araştırma hastanesi çocuk ve ergen psikiyatrisi polikliniklerine Aralık 2016-Ekim 2017 tarihleri arasında saç koparma nedeniyle başvuran 4-12 yaş aralığında DSM-5 tanı sınıflamasına göre trikotillomani tanı kriterlerini karşılayan ardışık 24 çocuk ve ebeveynleri ile aynı hastanelerin farklı polikliniklerine başvuran olgu grubu ile yaş ve cinsiyet olarak benzer 54 sağlıklı çocuk ve ebeveynleri katılmıştır. Olgu grubunda mental retardasyon, psikotik bozukluk, otizm spektrum bozukluğu ve trikotillomani dışında obsesif kompulsif bozukluk ve ilişkili hastalığı olanlar çalışma dışında bırakılmıştır. Kontrol grubu içinde geçmişte psikiyatrik hastalık öyküsü olup, herhangi bir psikotrop kullanım öyküsü olanlar örneklem grubuna dahil edilmemiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Olgu ve kontrol grubu çocuklar ve ebeveynleri ile çocuk psikiyatrisi uzmanı tarafından psikiyatrik değerlendirme görüşmesi yapılmış, trikotillomani tanısı netleştirilmiş, olası diğer bir psikiyatrik bozukluk varlığı değerlendirilmiştir. Sosyodemografik veriler tarafımızca hazırlanmış veri formuna işaretlenmiştir. Olgu grubunun hastalık şiddeti Klinik Global İzlenim Ölçeği hastalık şiddeti indeksi (Clinical Global Impression Scale-Severity Index-CGI-SI) ile saptanmıştır. Ailelerin ebeveyn tutumları ve anne baba çocuk uyumları Anne Babalık ve Aile Uyum Ölçeği (Parenting and Family Adjustment

Scale-PAFAS) ile Çocuk Uyumu ve Anne Baba Yeterlik Ölçeği (Child Adjustment and Parent Efficacy Scale-CAPES-TR) kullanılarak araştırılmıştır. Araştırmaya katılmayı kabul eden ebeveynlerden yazılı onam alınmıştır. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun araştırma için 12.01.2017 tarih ve 2017/01-02 karar No.lu onayı bulunmaktadır.

Gereçler

Veri Kayıt Formu (Sosyodemografik veri kayıt formu):

Araştırmaya katılan annelerin yaşı, eğitim durumu, çalışma durumu, medeni hâli, gebelik sayısı, yaşayan çocuk sayısı, kayıpla sonuçlanan gebelik varsa nedeni ve zamanı, aile tipi, ailenin aylık toplam geliri, ailede şiddet ve ailede fiziksel hastalık öyküsü, çocuğun doğum tarihi, kaçıncı çocuk olduğu, bakım verenin kim olduğu, eğitim durumu, kronik ve ek psikiyatrik hastalık öyküsünü içermektedir.

Anne Babalık ve Aile Uyum Ölçeği (Parenting and Family Adjustmen Scalet-PAFAS):

Sanders ve ark. (2010) tarafından geliştirilmiştir. PAFAS anne babalık tutumları (Parenting Scale) ile anne baba ve aile uyumunu (Family Adjustment Scale) ölçen 2 alt ölçekten oluşur ve toplam otuz kendini değerlendirme cümlesi içermektedir [11]. PAFAS anne babalık tutumları alt ölçeği anne baba tutarlılığı, zorlayıcı anne babalık, olumlu cesaretlendirme ve anne baba çocuk ilişkisi olmak üzere 4 özelliği değerlendirir. PAFAS anne baba ve aile uyumu alt ölçeği ise anne babalık duygusal uyumu, aile ilişkileri ve anne baba ekip çalışması olarak 3 özelliği inceler. Genel olarak PAFAS çocukların olumlu davranışlarını geliştirmeye yönelik anne babalık tutumlarını; karşılıklı sıcaklık ve ebeveynlik doyumunu içeren anne baba çocuk ilişkisinin kalitesini; ebeveynlik rolüne uyum sürecinde yaşadıkları ve ebeveynlerin stres, depresyon ya da anksiyete olarak tanımladıkları duygusal uyumlarını ve anne babalık sırasında eş ve aile desteğini ölçer. Ölçek dörtlü likert tipi ölçüm sağlamaktadır ve bazı maddeler ters puanlanmaktadır. Alt ölçek puanını elde etmek için madde puanları toplanırlar ve her alt ölçek için puanın yükselmesi o alanla ilgili sorunların arttığını gösterir. Ölçeğin geçerlilik ve güvenirliği Güller B tarafından 2015 yılında yapılmıştır. Ölçeğin anne babalık tutumları ve anne baba aile uyumu alt ölçekleri ve toplam ölçek için hesaplanan Cronbach alfa değerleri sırasıyla 0.70, 0.83 ve 0.84'tür [12].

Çocuk Uyumu ve Anne Baba Yeterlik Ölçeği (Child Adjustment and Parent Efficacy Scale CAPES-TR):

Morawska ve ark. [13] tarafından geliştirilen ve ebeveyn tarafından yanıtlanan, çocuğun duygusal ve davranış sorunları ile ebeveyn öz yeterliliğini birlikte değerlendiren ölçek toplam 27 değerlendirme cümlesi içermektedir. Dörtlü likert tipi ölçüm sağlamaktadır. Ölçeğin çocuk uyumu alt ölçeği davranışsal sorunlar faktörü ve duygusal sorunlar faktörü olmak üzere iki faktörden oluşmaktadır. CAPES-TR'nin diğer alt ölçeği ise anne baba yeterlik alt ölçeğidir. Çocuk uyumu alt ölçeğindeki puanların yükselmesi çocuk uyumu ile ilgili sorunlu davranışların arttığını gösterirken anne baba yeterlilik alt ölçeğindeki puanların artışı çocuklarının davranışları ile baş edebilme konusunda öz yeterlilikleri yüksek ebeveynler anlamına gelir. Ölçeğin geçerlik ve güvenirliği Buran BŞ [14] tarafından yapılmıştır. Ölçeğin çocuk uyumu ve ebeveyn özyeterliliği alt ölçeği için hesaplanan Cronbach alfa değerleri sırasıyla 0.90 ve 0.92'dir.

Klinik Global İzlenim Ölçeği (Clinical Global Impression, CGI):

Hastalığın şiddeti, hastanın tedaviye ne ölçüde yanıt verdiği ve tedaviye uyumunu değerlendiren "Klinik Global İzlenim Ölçeği"[15]; hastalık şiddeti, düzelme ve yan etki şiddetini içeren 3 bölümden oluşur. Klinisyen hastalığın şiddetini, belirtilerdeki düzelme veya yan etkilerin derecesini 1'den 7'ye uzanan Likert tipi bir derecelendirme üzerinde (1.Normal, hasta değil, 2. Sınırda hasta, 3. Hafif derecede hasta, 4. Orta derecede hasta, 5. Belirgin derecede hasta, 6. İleri derecede hasta, 7. En ileri derecede hasta) değerlendirir. Ölçekten alınan yüksek puanlar işlevselliğin bozuk olduğuna işaret eder. Bu çalışmada yalnızca hastalık şiddeti (Severity Index) bölümü kullanılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22.0 programı ile analiz edildi. Olgu ve kontrol grubuna ait kategorik değişkenlerin özetlenmesinde ortalama, standart sapma, sayı ve yüzdeler kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda kategorik değişkenler için "ki-kare analizi" veya "Fisher'in ki-kare analizi", sürekli değişkenlerin ikili karşılaştırmalarında "bağımsız gruplarda t testi" veya "Mann Whitney U" testi uygulandı. Ölçek puanlarının birbiriyle ilişkisini incelemede Spearman korelasyonu kullanıldı. Tüm analizlerde $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi. Yapılan post-hoc güç analizinde PAFAS anne babalık, PAFAS anne baba çocuk uyumu, CAPES çocuk uyumu ve CAPES ebeveyn öz yeterliliği alt ölçeklerinin güçleri sırasıyla %97, %97, %99, %92 olarak bulunmuştur (Open Epi V:3.01).

SONUÇLAR

Çalışmaya katılan trikotillomani tanısı olan olguların yaş ortalaması 117.08±31.13 ay iken, kontrol grubunun yaş ortalaması 108.44±27.46 aydır ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p=0.167). Çocukların cinsiyeti; çocuklarda anomali ve kronik hastalık öyküleri açısından olgu ve kontrol grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır. Bu veriler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Çalışmaya katılan olguların anne babaların yaş ortalamaları sırasıyla 37.20±5.44 yıl ve 40.91±7.30 yıl iken, kontrol grubunun anne babalarının yaş ortalamaları sırasıyla 36.87±5.49 yıl ve 40.70±5.04 yıl olarak saptanmış ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.802, p=0.882). Anne ve babaların eğitim, meslek, evlilik durumu, sosyoekonomik durum açısından olgu ve kontrol grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamaktayken, tek ebevyenli veya geniş aile yapısı trikotillomani grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha fazladır (p=0.028). Trikotillomani grubunun ebeveynlerinin eş ilişkilerini, sağlıklı kontrollerin ebeveynlerinine göre daha kötü olarak değerlendirdikleri bulunmuştur (p=0.018). Bu veriler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Olgu ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri.

	Olgu grubu (s)	Kontrol grubu (s)	χ^2	p
Çocuk Cinsiyeti				
Erkek	3	43	0,531	0,699
Kız	21	11		
Çocukta Kronik Hastalık				
Var	4	3	2,511	0,193
Yok	20	51		
Çocukta Anomali Varlığı				
Var	0	2	0,912	1,00
Yok	24	52		
Anne Eğitimi				
Ortaokul ve altı	14	28	0,281	0,596
Lise ve üstü	10	26		
Anne Çalışma Durumu				
Çalışmıyor	15	33	0,014	0,907
Çalışıyor	9	21		
Baba Eğitim				
Ortaokul ve altı	10	19	0,299	0,585
Lise ve üstü	14	35		
Baba Çalışma Durumu				
Çalışmıyor	3	2	2,143	0,143
Çalışıyor	21	52		
Aile Yapısı				
Çekirdek aile	15	46	5,017	0,025
Diğer	9	8		
Eş İlişikisi				
İyi	16	48	5,571	0,018
Kötü	8	6		

Çalışmaya katılan olgu grubu annelerin % 50'sinin (n=12), babaların %20.8 (n=5)'inin psikiyatrik tedavi öyküsü bulunmakta iken, kontrol grubu annelerin %16.7'sinin (n=9), babaların %13.0 (n=7)'ünün psikiyatrik tedavi öyküsü vardır. Olgu grubu annelerinde psikiyatrik tedavi öykü sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı oranda fazla iken, babaların psikiyatrik tedavi öyküsü açısından iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemektedir (sırasıyla p=0.002, p=0.374).

Olgu grubunda aile içi şiddet bildirimi grubun %16.7'sinde (n=4), kontrol grubunun %3.7'sinde (n=2) tanımlanmış olup, gruplar arasında ististiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.069).

Trikotillomani grubunun CGI ölçeği hastalık şiddeti indeksi ortalama puanı (ort±SS) 4.00±1.02'dir. Trikotillomani grubunun %66.7'si (n=16) saç, %8.3'ü (n=2) kirpik, %4.2'si (n=1) kaş, %8.3'ü (n=2) kaş ve kipik, %8.3 (n=2) saç ve kirpik koparmaktadır. %4.2'sinde (n=1) saç ve kaş, %70.8 (n=17)'inde depresif bozukluk, anksiyete bozukluğu, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, davranım bozukluğu olmak üzere eşlik eden bir başka psikiyatrik hastalık olduğu görülmüştür.

Anne babalık, aile ve çocuk uyumu ile ilişkili sonuçlar

PAFAS alt ölçeklerinden anne babalık alt ölçeğine ait zorlayıcı anne babalık ve anne baba çocuk ilişkisi özellikleri ve aile uyumu alt ölçeğine ait özelliklerden duygusal uyum, takım çalışması ve toplam uyum puanları olgu ve kontrol grupları arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup, veriler Tablo 2'de sunulmuştur.

CAPES-TR çocuk uyumu alt ölçeklerinden davranışsal sorunlar faktörü, duygusal sorunlar faktörü ve çocuk uyumu alt ölçeği puanları ile uyum ve anne baba yeterlik alt ölçekleri açısından olgu ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmış ve veriler Tablo 2'de sunulmuştur.

Klinik global izlenim ölçeği ve anne babalık, aile ve çocuk uyumu ilişkisi ile ilgili sonuçlar

CGI-SI ile ölçülen hastalık şiddeti puanları ile PAFAS alt ölçekleri ilişkisi spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiş; CGI-SI puanı ile anne babalık alt ölçeğine ait zorlayıcı anne babalık ve anne baba çocuk ilişkisi puanları arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (sırasıyla p=0.003, p=0.000). Ek olarak CGI-SI puanı ile PAFAS aile uyumu alt ölçeğinin duygusal uyum ve takım çalışması puanı arasında da anlamlı düzeyde pozitif bir korelasyon bulunmuştur (sırasıyla p=0.000, p=0.008). Bu veriler Tablo 3'te özetlenmiştir.

CGI-SI puanı ile CAPES-TR çocuk uyumu alt ölçeklerinden davranışsal sorunlar, duygusal sorunlar ve çocuk uyumu toplam puanları arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif korelasyon saptanırken (sırasıyla p=0.000, p=0.001, p=0.000), CGI-SI puanı ile CAPES-TR anne baba yeterlik alt ölçek puanı arasında istatistiksel açıdan negatif bir korelasyon bulunmuştur (p=0.000). Bu veriler Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 2. Trikotillomani grubu ile sağlıklı çocukların PAFAS ve CAPES-TR sonuçlarının karşılaştırılması.

	Olgu grubu (ort±SS)	Kontrol grubu (ort±SS)	z/t	p
PAFAS Anne Babalık Alt Ölçeği Özellikleri				
Tutarlılık	7,00±2,28	6,12±1,61	-1,96	0,050
Zorlayıcı	7,08±3,25	4,55±2,30	-3,28	0,001
Olumlu cesaretlendirme	2,12±1,54	2,09±1,62	-0,29	0,765
Anne baba çocuk ilişkisi	3,33±2,64	1,12±1,87	-3,93	0,000
Anne babalık alt ölçeği toplam puanı	19,54±6,42	13,90±4,26	-3,89	0,000
PAFAS Anne Baba Çocuk Uyumu Alt Ölçeği Özellikleri				
Anne babalık duygusal uyumu	6,50±3,02	3,92±2,44	3,98	0,000
Aile ilişkileri	3,29±2,89	2,53±2,50	-1,13	0,254
Anne baba takım çalışması	4,41±2,48	2,92±1,71	-2,62	0,009
Anne baba çocuk uyumu alt ölçeği toplam puanı	14,20±6,99	9,38±5,31	-2,84	0,004
CAPES-TR Çocuk Uyumu Alt Ölçeği Faktörleri				
Davranışsal sorunlar	31,33±14,14	17,20±11,01	4,20	0,000
Duygusal sorunlar	4,13±1,64	2,34±1,77	-3,36	0,001
CAPES-TR çocuk uyumu alt ölçeği toplam puanı	35,46±13,84	19,55±11,93	0,19	0,000
CAPES-TR Ebeveyn Özyeterliliği Alt Ölçeği				
CAPES-TR ebeveyn özyeterliliği alt ölçeği toplam puanı	132,40±35,50	162,23±37,61	-3,53	0,000

Not. PAFAS= Parenting and Family Adjustment Scale; CAPES-TR: Child Adjustment and Parent Efficacy Scale; SS= Standart Sapma

Tablo 3. Trikotillomani ve sağlıklı çocukların CGI-SI puanları ile PAFAS, CAPES-TR puanlarının karşılaştırılması.

	CGI-SI	
	r	p
PAFAS Anne Babalık Alt Ölçeği Özellikleri		
Tutarlılık	0,215	0,059
Zorlayıcı	0,331	0,003
Olumlu cesaretlendirme	0,568	0,066
Anne baba çocuk ilişkisi	0,457	0,000
Anne babalık alt ölçeği toplam puanı	0,432	0,000
PAFAS Anne Baba Çocuk Uyumu Alt Ölçeği Özellikleri		
Anne babalık duygusal uyumu	0,387	0,000
Aile ilişkileri	0,388	0,099
Anne baba takım çalışması	0,298	0,008
Anne baba çocuk uyumu alt ölçeği toplam puanı	0,309	0,006
CAPES-TR Çocuk Uyumu Alt Ölçeği Faktörleri		
Davranışsal sorunlar	0,396	0,000
Duygusal sorunlar	0,384	0,001
CAPES-TR çocuk uyumu alt ölçeği toplam puanı	0,417	0,000
CAPES-TR Ebeveyn Özyeterliliği Alt Ölçeği		
CAPES-TR ebeveyn özyeterliliği alt ölçeği toplam puanı	-0,468	0,000

Not. PAFAS=Parenting and Family Adjustment Scale; CAPES-TR: Child Adjustment and Parent Efficacy Scale; CGI-SI=Clinical Global Impression-Severity Index

TARTIŞMA

Calışmamızda, trikotillomani olguları ve sağlıklı kontrollerin sosyodemografik özellikleri, çocukların duygusal ve davranışsal uyum becerileri, ebeveynlerin ebeveynlik ve ebeveynliğe uyum becerileri karşılaştırılarak incelenmiştir. Trikotillomani olgularının annelerinin psikiyatrik tedavi öyküsü sıklığının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu, ebeveynlerinin kontrol grubuna göre daha zorlayıcı ve katı tutumlar sergiledikleri, çocuklarının duygusal ve davranışsal zorlukları karşısında kendilerini daha yetersiz hissettikleri ve karşılıklı sıcaklık ve memnuniyeti içeren ebeveyn çocuk ilişkisine sahip olamadıkları saptanmıştır.

Çocuklarda trikotillomani ve aile işlevselliği ilişkisi yazında kısıtlı sayıda çalışma ile araştırılmasına rağmen, trikotillomani ile ilişkili bir bozukluk olan obsesif kompulsif bozukluk (OKB) tanılı çocuklar ve aileleri çok sayıda araştırmanın konusu olmuştur. DSM-5'te yeni bir bozukluk kümesi olan obsesif kompulsif bozukluk (OKB) ve ilişkili bozukluklar kümesinde yer alan trikotillomani, yineleyici stereotipik davranışlar, dürtü ve istekleri kontrol etmede yetersizlik gibi klinik özelliklerin yanında etiyolojik etmenler, yüksek komorbidite oranı ve hastalığı sürdürücü faktörler açısından OKB ile örtüşmektedir [2,16].

Çalışmamızda, trikotillomani olgularının anne ve babalarının yüksek oranda psikiyatrik bir tedavi aldığı ve anne babaların ebeveynliğe uyum sürecinde stres, depresyon anksiyete olarak tanımladıkları duygusal uyum becerilerinin daha kötü olduğu bulunmuştur. Trikotillomani ve ebeveynlerinin ruhsal durumlarına dair veriler literatürde oldukça kısıtlı sayıda yer almaktadır. Yazında 10 olgunun sunulduğu olgu serisinde olguların ebeveynlerin ruhsal bir hastalığa sahip olduğu bildirilmiş [17] ve Keuthen ve ark.'nın [18] 2013 yılında yaptığı araştırmada, trikotillomani olgularının annelerinin depresyon ve anksiyete düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Yukarıda söz edildiği gibi trikotillomani ile örtüşen yönleri bulunan OKB olguları ile ebeveynlerinin ruhsal durumu ilişkisini inceleyen yazın gözden geçirildiğinde ise OKB tanılı ergenlerin ebeveylerinde depresyon, fobi ve psikotik bozukluk belirtilerilerinin anksiyete bozukluğu olan ve sağlıklı ergenlerden daha fazla olduğu görülmüştür [19] ve diğer araştırmalarla bu bulgu desteklenmiştir [20,21]. Bizim araştırmamızın sonuçları da trikotillomani olgularının ebeveynlerinde ruhsal bozukluk oranının yüksek olduğunu gösteren çalışmaların sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Birçok psikiyatrik hastalıkta olduğu gibi, ebeveynlerde ruhsal bozukluk varlığının çocuklarda trikotillomani de dahil omak üzere psikopatoloji açısından genetik riski arttırdığı düşünülebilir. Bu doğrultuda yazında yer alan bir aile araştırmasında trikotillomani olgularının 1. derece akrabalarında trikotillomani ve OKB sıklığının sağlıklı kontroller ve akrabalarına göre fazla olduğu saptanmıştır [22]. Bu bulguların geniş örneklemli aile çalışmalarıyla desteklenmesine gereksinim vardır.

Çalışmamızın dikkati çeken bir bulgusu trikotillomani tanılı çocukların ebeveynlerinden alınan öyküye göre annelerin psikiyatrik bozukluk oranının

babalarınkine göre oldukça yüksek olmasıdır. Ebeveynlerde görülen psikiyatrik bozuklukların ebeveynlik becerilerini olumsuz etkilediğine dair çok sayıda kanıt bulunmaktadır [23]. Özellikle annelerde depresyon, anksiyete gibi belirtilerin varlığı annelerin duyarlılık, sıcaklık ve esneklik gibi becerilerini olumsuz etkilerken aynı annelerin eleştirel tutumlarının artmasına neden olabilir. Bu zorluklar nedeniyle temel bakım ve duygusal gereksinimleri uygun karşılanamamış çocukların kendi içsel sıkıntıları ile başetmede zorlandıkları ve koparma davranışının hoş olmayan duygular ve stresle baş etmenin bir yolu olarak seçildiği düşünülebilir.

Aile yapısı ve eş ilişkileri açısından trikotillomani grubunun evbeveynlerinin eş ilişkilerini, sağlıklı kontrollerin ebeveynlerine göre daha kötü olarak değerlendirdikleri, trikotillomani tanısı alan çocukların daha sık olarak tek ebeveynli veya geniş ailelerde yaşadıkları saptanmıştır. Yazıda yer alan araştırmalara bakıldığında bu populasyonda aile içi sıkıntıların bulunduğu; bu sıkıntıların trikotillomani şiddetini arttırdığı; saç koparma ile ilgili endişenin artmasının aile içi çatışmalarla aile üyelerinin birbirlerine verdikleri desteğin azalmasıyla ilişkili bulunmuştur [17,18,24]. Ek olarak bu ailelerde aile içi rollerde bozulma ve aile içi uzaklaşma dikkati çekmiştir [25]. Yaptığımız çalışmada, trikotillomani olguları her ne kadar çoğunlukla çekirdek aile içinde yaşasa da kontrollere göre daha fazla geniş aile veya tek ebeynli aile yapısının içinde bulundukları görülmüştür. Geniş aile üyelerinin birbirleriyle kurdukları ilişkinin tıpkı trikotillomani olgularının ebeveynleriyle kurduğu ilişki gibi bağımlı olduğu gözlense de bu ilişkinin ambivalan ve hostil olduğu söylenebilir. Diğer taraftan saç kopararak ortaya çıkan utanç, öfke gibi olumsuz duyguların aile içinde olumsuz duyguların hakim olmasına neden olarak gerek ebeveynler arası yakınlaşma gerekse ebeveyn çocuk yakınlaşmasının bozulmasına katkıda bulunduğu düşünülebilir.

Aile içi dinamikler ve psikopatoloji ilişkisi araştırılırken ebeveynlerin ebeveynlik becerilerinin psikopatolojiye olası katkıları da incelenmiştir. Çalışmamızda trikotillomani olgularının ebeveynlerinin kontrol grubuna göre daha zorlayıcı ve katı tutumlar sergiledikleri; çocuklarının duygusal ve davranışsal zorlukları karşısında kendilerini daha yetersiz hissettikleri ve sağlıklı grubun trikotillomani grubuna göre karşılıklı sıcaklık ve memnuniyeti içeren ebeveyn çocuk ilişkisine sahip oldukları saptanmıştır. Ek olarak bu bulguların trikotillomani şiddeti ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Makalede bu alanda çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Reeve ve ark.'nın 1992 yılında yaptıkları bir araştırmada, trikotillomani olgularının bağımsızlık açısından daha az desteklendikleri bildirilmiştir [26]. Buna karşın Moore ve ark. [24] trikotillomani olgularının aile işlevselliğinin sanıldığının aksine problemli olmadığını öne sürmüşlerdir. Brown [27] tarafından yürütülen yayınlanmamış bir tez çalışması da bulgularımızın aksine trikotillomani ve sağlıklı kontrollerin ebeveynlerinin duygusal-davranışsal kontrolcülük ve sıcaklık açısından farklı olmadığını bildirmiştir. Trikotillomani ile benzerlikleri olan OKB grubuna dair makale incelendiğinde ise OKB'li çocukların ebeveynlerinin daha kontrolcü ve intruziv oldukları ve bağımsızlığı daha az destekledikleri çok sayıda araştırma sonucunda bildirilmiştir [21,28-30].Trikotillomani ile ilgili literatür bilgisinin kısıtlı olduğu, longitudinal dizaynlı izlem çalışmalarına gereksinim duyulduğu ve OKB tanılı çocuklar ve aileleriyle yapılan çok sayıda araştırma göz önüne alındığında trikotillomani olgularının da OKB olgularıyla benzer biçimde bağımsızlığı daha az desteklenen, daha az ödüllendiren ebeveyn stilleri ile karşılaştıkları; bu çocukların daha korunaklı yetiştikleri problem çözme becerilerinin de daha az geliştiği söylenebilir. Trikotiilomani semptomlarının gözle görülebilir olması nedeniyle ebeveynlerin bu duruma kayıtsız kalmadıkları, ancak çocuklarının duygusal deneyimlerini ve duygu söylemlerini yok sayan, manuplatif ve kısıtlayıcı davrandıkları ve bu stratejilerin çocukların karşılaştıkları herhangi bir stresle işlevsiz yöntemlerle başetmeye çalışmalarına neden oluyor olabilir.

Çalımamız çok az sayıda araştırmaya konu olan bir alana dair veriler sunuyor olmakla birlikte, verilerin değerlendirilmesinde göz önünde bulundurulması gereken kısıtlılıkları vardır. Araştırmamız kesitsel şekilde dizayn edilmiştir ve aile işlevselliğindeki bozulmanın psikopatoloji üzerindeki etkisinin incelenmesi için longitudinal araştırmalara gereksinim

vardır. İkincisi ebeveynlerin değerlendirilmesinde kullanılan ölçekler öz bildirime dayalı ölçeklerdir ve bazı ebeveynler kendi ebeveynlik davranışlarının farkında olmayabilirler ya da eleştirilme ya da psikopatolojisi olan çocukları tarafından değersizleştirilme gibi kaygılarla ölçekleri yanlı doldurmuş olabilirler. Ebeveyn psikopatolojileri yarı yapılandırılmış görüşmelerle değerlendirilmelidir. Üçüncüsü özellikle çocukluk yaş grubunda nadir görülen bir bozukluk olması nedeniyle geniş olgu sayılarına ulaşmada ciddi güçlükler bulunmaktadır. Bu nedenle çok merkezli, geniş örneklemli çalışmalar bulguların tüm psikopatoloji popülasyonu için genellenmesini olası kılabilecektir.

Sonuç olarak, çocukluk ve ergenlik dönemindeki tüm psikopatolojilerde olduğu gibi trikotillomani olgularında da aile işlevselliği ele alınması gereken bir alandır. Ebeveynlerin ebeveynlik yönünden desteklenmesi, ebeveyn psikopatolojilerinin saptanması ve hastalığın aile içinde ele alınış biçiminin değerlendirilmesi, olguların tedavisinde kullanılan ilişkisel müdahalelere katkıda bulunmasının yanında yine tedavide kullanılan davranışsal müdahalelere olgu ve aile uyumunun kolaylaşmasını sağlayabilir.

Yazarların katkıları: DAÇ; veri toplanması, istatistiksel analiz, makale yazımı; AÖ; araştırma konusunun belirlenmesi, makalenin yazımı ve gözden geçirilmesi, ATM: veri toplanması.

KAYNAKLAR

1. Tahiroğlu AY, Çelik GG. Obsesif Kompulsif bozukluk ve ilişkili bozukluklar. In: Akay AP, Ercan AS, editors. Çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları. Ankara: Türkiye Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Derneği Yayınları; 2016. P. 285.
2. Köroğlu E. Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El kitabı (DSM-5). 5th ed. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2013.
3. Reeve, E. Hair-pulling in children and adolescents. In: Stein DJ, Christenson GA & Hollander, editors. Trichotillomania. Washington DC: American Psychiatric Press; 1999. p. 201-24.
4. Diefenbach GJ, Tolin DF, Hannan S, Crocetto J, Worhunsky P. Trichotillomania: Impact on psychosocial functioning and quality of life. Behav Res Ther. 2005;43:869-84. https://doi.org/10.1016/j.brat.2004.06.010
5. Rothbaum BO, Shaw L, Morris R, Ninan PT. Prevalence of trichotillomania in a college freshman population. J Clin Psychiat. 1993;54:72.
6. Duke DC, Bodzin DK, Tavares P, Geffken GR, Storch, EA. The phenomenology of hairpulling in a community sample. J Anxiety Disord 2009;23:1118–25. https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2009.07.015
7. Grant JE, Chamberlain SR. Trichotillomania. Am J Psychiatry. 2016;173:868-74. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15111432
8. Duke DC, Keeley ML, Geffken GR, Storch EA. Trichotillomania: A current review. Clin Psychol Rev. 2010;30:181-93. https://doi.org/10.1016/j.cpr.2009.10.008
9. King RA, Neubauer PB, Abrams S, Dowling AS. In King RA, Neubauer PB, Abrams S, Dowling AS, editors. The Psychoanalytic Study of the Child. New Haven and London: Yale University Press; 2006. p.261.
10. Kılınç AT, Onat M, Şahbudak B, Özbek A. Trikotillomani tanılı hastalarda aile işlevselliğinin değerlendirilmesi. Turk J Child Adolesc Ment Health. 2014;21:112.
11. Sanders MR, Morawska A, Haslam DM, Filus A, Fletcher R. Parenting and Family Adjustment Scales (PAFAS): Validation of a brief parent-report measure for use in assessment of parenting skills and family relationships. Child Psychiatry Hum Dev. 2014;45:255-72. https://doi.org/10.1007/s10578-013-0397-3
12. Güller B. Klinik ve toplum örneklemlerinde anne babalık ve aile uyum ölçeği (Parenting and Family Adjustment Scale-PAFAS)'nin, 2-12 yaş aralığındaki çocukların anne babaları için Türkçe geçerlik ve güvenirlik özelliklerinin değerlendirilmesi [dissertation]. Dokuz Eylul University; 2015.
13. Morawska A, Sanders MR, Haslam D, Filus A, Fletcher R. Child adjustment and parent efficacy scale: Development and initial validation of a parent report measure. Aust Psychol, 2014;49:241-52. https://doi.org/10.1111/ap.12057
14. Buran BŞ. Çocuk uyumu ve annebaba yeterlik ölçeği 2-12 yaş (CAPES-TR) [Child Adjustment and Parent Efficacy Scale (CAPES)]'in klinik ve toplum örneklemlerinde Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması. [dissertation]. Dokuz Eylul University; 2015.
15. Guy W. Clinical global impressions. In Rockville MD editor. ECDEU Assessment of Manual for Psychopharmacology, US Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research Branch. 1976.p.218-22.
16. Comer JS, Kendall PC, Franklin ME, Hudson JL, Pimentel SS. Obsessing/worrying about the overlap between obsessive–compulsive disorder and generalized anxiety disorder in youth. Clin Psychol Rev. 2004;24:663-83. https://doi.org/10.1016/j.cpr.2004.04.004
17. Wright HH, & Holmes GR. Trichotillomania (hair pulling) in toddlers. Psychol Rep. 2003;92:228-30. https://doi.org/10.2466/pr0.2003.92.1.228
18. Keuthen NJ, Fama J, Altenburger EM, Allen A, Raff A. Family environment in adolescent trichotillomania. J Obsess-Compuls Rel. 2013;2:366-74. https://doi.org/10.1016/j.jocrd.2013.07.001
19. Derisley J, Libby S, Clark S, Reynolds S. Mental health, coping and family functioning in parents of young people with obsessive compulsive disorder and with anxiety disorders. Brit J Clin Psychol. 2005;44:439-44. https://doi.org/10.1348/014466505X29152
20. Smorti, M. The impact of family on obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: Development, mainte-

nance, and family psychological treatment. IJAP 2012;1:86-94.
21. Barrett P, Shortt, A, Healy L. Do parent and child behaviors differentiate families whose children have obsessive-compulsive disorder from other clinic and non-clinic families? J Child Psychol Psyc. 2002;43:597-607. https://doi.org/10.1111/1469-7610.00049
22. Keuthen NJ, Altenburger EM, Pauls D. A Family study of trichotillomania and chronic hair pulling. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2014;165:167-74. https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32218
23. Lovejoy MC, Graczyk PA, O'Hare E, Neuman G. Maternal depression and parenting behavior: a meta-analytic review. Clin Psychol Rev. 2000;20:561-92. https://doi.org/10.1016/S0272-7358(98)00100-7
24. Moore PS, Franklin ME, Keuthen NJ, Flessner CA, Woods DW, Piacentini JA, et al. Family Functioning in Pediatric Trichotillomania. Child Fam Behav Ther. 2009;31:255-69. https://doi.org/10.1080/16506070701223230
25. Valleni-Basile LA, Garrison CZ, Jackson KL, Waller JL, McKeown RE, Addy CL, et al. Family and psychosocial predictors of obsessive compulsive disorder in a community sample of young adolescents. J Child Fam Stud. 1995;4:193-206. https://doi.org/10.1007/BF02234095
26. Reeve EA, Bernstein, GA, Christenson GA. Clinical characteristics and psychiatric comorbidity in children with trichotillomania. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1992;31:132-8. https://doi.org/10.1097/00004583-199201000-00020
27. Brown MAS. Parentıng and emotıon regulatıon ın pedatrıc trıchotıllomanıa. [dissertation]. CWRU, Department of Psychological Sciences; 2016.
28. Timpano KR, Keough ME, Mahaffey B, Schmidt N B, Abramowitz J. Parenting and obsessive compulsive symptoms: Implications of authoritarian parenting. J Cogn Psychother. 2010;24:151-64. https://doi.org/10.1891/0889-8391.24.3.151
29. Turgeon L, O'Connor KP, Marchand A, Freeston MH. Recollections of parent–child relationships in patients with obsessive-compulsive disorder and panic disorder with agoraphobia. Acta Psychiat Scand. 2002;105:310-6. https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2002.1188.x
30. Wilcox HC, Grados M, Samuels J, Riddle MA, Bienvenu OJ 3rd, Pinto A et al. The association between parental bonding and obsessive compulsive disorder in offspring at high familial risk. J Affect Disorders. 2008;111:31-9. https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.01.025

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2018;8(3):205-210
doi:10.5222/buchd.2018.89266

Araştırma

Monosensitize hastalarda alerjen immünoterapinin yeni duyarlılık gelişimine etkisi

Impact of allergen immunotherapy on the development of new sensitization in monosensitized patients

Sait KARAMAN, Hatice Feray YAVAŞ, Semiha BAHÇECİ ERDEM, Hikmet Tekin NACAROĞLU, Canan Şule KARKINER, Esra TOPRAK KANIK, Demet CAN

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Kliniği, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Monosensitize hastalarda immünoterapinin yeni inhalan alerjenlere duyarlılığı önlediği konusu tartışmalıdır. Amacımız kliniğimizde subkütan immünoterapi (SCIT) uygulanan monosensitize çocuklar ile benzer alerjen duyarlılığı olup, farmakolojik tedavi ile izlenen çocukları karşılaştırıp SCIT'ın yeni inhalan alerjenlere duyarlılık gelişimine etkisini araştırmaktır.
Yöntem: Alerji Kliniğimizde 2000-2015 yılları arasında astım ve/veya alerjik rinit tanısı almış, tek başına mite duyarlılığı ve tek başına ot poleni duyarlılığı olan hastaların tümü alındı. SCIT ve kontrol grubu mite ve ot poleni duyarlılığı olarak iki alt gruba ayrıldı. Gruplar yaş, cinsiyet, hastalık karakteristikleri, iki SPT arasında geçen süre ve yeni alerjen duyarlılığı gelişimi açısından karşılaştırıldı.
Bulgular: Çalışmaya alınma kriterlerine uyan SCIT grubunda 133 (%60,4) hasta, kontrol grubunda 87 hasta saptandı. SCIT uygulama süresi ortalama 51,3±9,0 ay idi. SCIT grubu ve kontrol grubu yaş, cinsiyet, alerjik hastalık tipi ve iki SPT arasında geçen süre, duyarlı olunan alerjen açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). SCIT grubunda mite ve ot poleni duyarlılığı olan hastalarda kontrol grubuna göre yeni alerjenlere duyarlılık gelişimi daha azdı ($p<0,05$).
Sonuç: Monosensitize hastalarda ot poleni ve mite ile SCIT uygulandığında yeni alerjenlere duyarlılık gelişiminin daha az olduğu gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Alerji, çocuk, duyarlılık, immünoterapi

ABSTRACT

Objective: The issue that immunotherapy prevents sensitization to new inhalant allergens in monosensitized patients is controversial. Our aim is to compare the children receiving subcutaneous immunotherapy (SCIT) with children who with similar allergen sensitization receiving pharmacologic treatment in our clinic in order to investigate the effect of (SCIT) on the development of sensitization to new inhalant allergens.
Methods: All patients with only mite grass or only pollen sensitivity and diagnosed with asthma and/or allergic rhinitis in our Allergy Clinic between 2000-2015 were included in the study. The SCIT and control group were divided into two subgroups as mite and grass pollen sensitivity. The groups were compared in terms of age, gender, disease characteristics, the interval between two SPTs and development of new allergen sensitization.
Results: One hundred and thirty-three (60.4%) patients who met the inclusion criteria in the SCIT group and 87 patients were found suitable for the study in the control group. The mean duration of SCIT treatment was 51.3±9.0 months. No significant difference was detected between the groups, when the SCIT and the control group in terms of age, gender, type of allergic disease, the interval between two SPTs, and the sensitizing allergen ($p>0.05$). In the SCIT group, the development of sensitization to new allergens was less often in the patients with mite and grass pollen sensitivity compared to the control group ($p<0.05$).
Conclusion: When SCIT was administered to the monosensitized patients using grass pollen and mite, the development of sensitization to new allergens was less frequently observed.

Keywords: Allergy, children, immunotherapy, sensitivity

Alındığı tarih: 25.01.2018
Kabul tarihi: 13.08.2018

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

Yazarların ORCİD bilgileri:

S.K. 0000-0002-5109-2780
H.F.Y. 0000-0002-2208-2524
S.B.E. 0000-0002-1704-0442
H.T.N. 0000-0003-1333-2648
C.Ş.K. 0000-0001-6662-8288
E.T.K. 0000-0001-7946-7524
D.C. 0000-0002-1258-9348

GİRİŞ

Alerjen immunoterapi (AIT) 20. yüzyılın başından beri alerjik astım, alerik rinit ve venom alerjisi başta olmak üzere alerjik hastalıkların tedavisinde alerjene karşı tolerans gelişimini sağlamak amacıyla uygulanmaktadır [1]. Yapılan çalışmalarda, AIT'in etkili ve güvenilir olduğu gösterilmiştir [2-4]. Hem Dünya Sağlık Örgütü hem de Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Derneği (EAACI) görüş bildirisinde de AIT'in alerjik hastalıkların tedavisinde etkili olduğu görüşü vurgulanmıştır [5,6]. AIT immün yanıtı değiştirdiği için immünoterapi sonlandırıldıktan sonra da etkisi devam etmektedir. Bu tedavinin önemli etkilerinden biri de yeni alerjenlere duyarlanmayı önlemesidir [3]. Bu konu birçok derleme ve görüş bildirisinde vurgulanmıştır [5,7,8]. Ancak, bu görüşler çocuk ve yetişkinler üzerinde yapılan birkaç gözlemsel çalışma bulgularına dayandırılmaktadır [9]. Son zamanlara yapılan meta-analizlerde çocuklarda AIT'in yeni inhalan alerjen duyarlılık gelişimini engellemediği bildirilmiştir [10]. Bu konu hakkında halen tartışmalar devam etmektedir.

Bu çalışmanın amacı, astım ve/veya alerjik rinitli hastalarda subkütan alerjen immünoterapinin (SCIT) yeni inhalan alerjenlere duyarlılık gelişimine etkisini göstermektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar ve çalışma grupları

Çalışma İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Çocuk Alerji Kliniğimizde 2000-2015 yılları arasında astım ve/veya alerjik rinit tanısı konulan hastalarda yapıldı.

Çalışmaya alınma kriterleri: 1) 6-17 yaş aralığında olmak, 2) Alerjik rinit ve/veya Global Initiative for Asthma (GINA) raporuna göre hafif-orta astım olması [11] ve en az bir yıldır semptomların bulunması, 3) Deri prick testinde (SPT) tek başına mite duyarlılığı (Dermatophagoides pteronyssinus ve/veya Dermatophagoides farinae) veya tek başına ot poleni (çim, tahıl, yabani ot) duyarlılığı olması, 4) kliniğimizde en az beş yıl boyunca düzenli takiplerine gelmiş olması, 5) SCIT uygulanan olgularda SPT'nin SCIT öncesi ve sonrası yapılmış olması, SCIT uygulanmayan olgularda iki SPT arasında en az beş yıl süre olması.

Dışlanma kriterleri: 1) Daha önceki yıllarda AIT almış olması, 2) AIT için kontrendikasyon oluşturan hastalığın olması, 3) AIT'sinin halen tamamlanmamış olması. Çalışma, Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulunun 24.11.2016 tarih ve 2016/115 protokol numaralı 2016/15-03 karar onayı alınarak yürütüldü.

Deri prick testi

SPT'de ev tozu akarı (Dermatophagoides farinae and Dermatophagoides pteronyssinus), kedi ve köpek epiteli, alternaria alternata, hamam böceği, çim, tahıl, yabani ot ve ağaç (zeytin, çam) poleninden oluşan standart inhalan panel [ALK-Abellò (Madrid Spain)] kullanıldı. Her bir alerjen ekstresinden bir damla ön kol iç yüzüne damlatıldı ve lanset aracılığı ile deriye uygulandı. Pozitif kontrol olarak histamin (10 mg/ml), negatif kontrol olarak serum fizyolojik kullanıldı. On beş dk. sonra oluşan endürayonun en büyük dikey ve yatay çaplarının ortalaması kaydedildi. Endurasyon çapının en az 3 mm negatif kontrolden büyük olması pozitif yanıt kabul edildi. Hastalar testten önceki 1 hafta boyunca ilaç almamaları için uyarıldı.

SCIT

SCIT için aliminyum hidroksit veya kalsiyum fosfat adsorbe edilmiş standardize ekstraktlar (Alutard SQ, ALK Laboratories, Hoersholm, Denmark; NovoHelisen Depot, Allergopharma; or APSI Retard, Stallergenes, Antony, France) kullanıldı. SCIT'de ev tozu akarı için ev tozu akarı mix (Dermatophagoides pteronyssinus , Dermatophagoides farinae), ot poleni için çim poleni mix ekstreleri kullanıldı. Alerjen ekstreleri EAACI klavuzunda önerildiği gibi subkütan yolla kademeli doz artışı ile maksimum toleran dozda en az 3 yıl, en çok 5 yıl boyunca verildi [12].

Farmakolojik tedavi

Astım ve/veya alerjik rinitli hastaların semptomlarını kontrol altına almak için SCIT alan veya alma-

yan tüm hastalara GINA klavuzu [11] ve EAACI alerjik rinit konsesnsus raporuna [13] göre solunum semptomlarını kontrol etmek için benzer inhaler β-2 adrenerjik agonistler, inhaler steroidler, topikal steroidler, antihistaminiklerler ve lökotrien reseptör antagonistleri ile tedavi edildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22.0 (IBM Corparation, Armonk, New York, United States) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile varyans homojenliği Levene ile değerlendirildi. Bağımsız iki grubun nicel verilere göre bir biri ile karşılaştırılmasında Independent-Samples T testi Bootstrap sonuçlarıyla birlikte kullanılırken Mann-Whitney U testi Monte Carlo sonuçlarıyla birlikte kullanıldı. İkiden fazla grubun nicel verilere göre birbiriyle karşılaştırılmasında One-Way Anova, Kruskal-Wallis H Testleri kullanıldı. Kategorik değişkenlerin birbiri ile karşılaştırılmasında ise Fisher Exact testi Exact sonuçları kullanılarak test edildi. Analizler sonucunda $p<0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tüm hastalara tanı sonrası uygun farmakoloik tedavi ve SCIT önerildi. Yüz otuz üç olguya SCIT uygulandı. Ancak başlıca maliyet, uzun tedavi süreci ve ulaşım zorluğu gibi nedenlerle immünoterapi kabul etmeyen 87 olgu farmakolojik tedavi ile izlendi ve kontrol grubu olarak alındı. SCIT uygulama süresi ortalama 51,3±9,0 ay idi. SCIT grubu ve kontrol grubu tanı yaşı, cinsiyet, hastalık karakteristiği ve iki SPT arasında geçen süre, duyarlı oldukları alerjenler açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 1). SCIT grubunda mite duyarlılığı olan 81 olgunun 26'sında (%32), ot polen duyarlılığı olan 50 hastanın 14'ünde (%28) yeni duyarlılık saptanırken, kontrol grubunda mite duyarlılığı olan 57 olgunun 27'sinde (%47,3), ot polen duyarlılığı olan 30 olgunun 16'sında (%53,3) yeni inhalan alerjen duyarlılığı saptandı. Tüm gruplarda en sık bir alerjene karşı yeni duyarlılık geliştiği saptandı. Mite alerjisi olanlarda ev içi alerjenlere (kedi ve köpek epiteli, alternaria alternata, hamam böceği) ve polenlere yaklaşık eşit sıklıkta yeni duyarlılık gelişirken, ot poleni alerjisi olanlarda daha çok ağaç poleni duyarlılığı gelişmişti (Tablo 2). SCIT grubunda mite ve ot polen duyarlılığı olan hastalarda kontrol grubuna göre yeni alerjenlere duyarlılık gelişimi daha azdı ($p<0,05$) (Tablo 3). SCIT uygulanan hasta grubunda hastalık karakteristiklerinin yeni duyarlılık gelişimine etkisi karşılaştırıldığında mite immunoterapi uygulanan astımlı olguların alerjik rinitli olgulara göre daha az yeni alerjen duyarlılığı geliştirdikleri saptandı ($p<0,05$) (Tablo 4).

Tablo 1. Olguların klinik ve demografik özellikleri.

	SCIT grubu (n=133)	Kontrol grubu (n=87)	p değeri
Tanı yaşı (ay)*	134,2±20,5	140,9±31,6	0,275
Cinsiyet (erkek), n (%)	87 (65,4)	52 (59,7)	0,475
Alerjik hastalıklar			
astım, n	79	48	0,578
alerjik rinit, n	28	21	0,850
astım+alerjik rinit, n	26	18	0,612
İki SPT arasında geçen süre (ay)*	62,0±11,2	69,1±12,3	0,807
Duyarlı oldukları alerjenler			
Mite, n	81	57	0,752
Ot poleni, n	50	30	0,645

**mean±SD*

Tablo 2. Gruplarda yeni inhalan alerjenlere gelişen duyarlılıkların dağılımı.

		Hasta sayısı	Bir yeni duyarlılık	Birden çok yeni duyarlılık	Ot poleni	Ağaç poleni	Küf	Kedi/köpek epiteli	Hamam böceği	Mite
SCIT grubu	Mite	81	21 (%77,7)	5	8	6	7	6	6	
	Ot poleni	50	12 (%85,7)	2		12	1	3		
Kontrol grubu	Mite	57	20 (%74)	7	6	8	10	10	4	
	Ot poleni	30	12 (75)	4		12	1	3		4

Tablo 3. Yeni inhalan alerjenlere duyarlılık gelişiminde SCIT'ın etkisi.

	SCIT grubu	Kontrol grubu	p değeri
Mite grubunda yeni duyarlılık, n (%)*	26 (32)	27 (47,3)	0,045
Ot polen grubunda yeni duyarlılık, n (%)*	14 (28)	16 (53,3)	0,042

**Grup içinde yeni duyarlılık geliştirenlerin oranı*

Tablo 4. SCIT uygulanan hasta grubunda alerjik hastalığın yeni alerjenlere duyarlılık gelişimine etkisi.

	Alerjik rinit	Astım	p değeri
Mite, n (n)*	11 (6)	57 (14)	0,047
Ot poleni, n (n)*	17 (6)	22 (6)	0,685
	Alerjik rinit	Astım + Alerjik rinit	
Mite, n (n)*	11 (6)	13 (5)	0,531
Ot poleni, n (n)*	17 (6)	13 (5)	0,861
	Astım	Astım + Alerjik rinit	
Mite, n (n)*	57 (14)	13 (5)	0,313
Ot poleni, n (n)*	22 (6)	13 (5)	0,497

**Yeni duyarlılık*

TARTIŞMA

AIT ilk olarak 1911 yılında Noon ve Freeman tarafından uygulanmıştır [1,14]. AIT'ın etkinliği ile ilgili yapılan çok sayıda çalışmada, inhalan alerjenler ile uygulanan immünoterapinin etkili olduğu gösterilmiştir [15]. Ancak AIT ile yeni inhalan alerjenlere karşı duyarlanmanın önlendiğine dair çalışmalar yetersizdir [16,17]. Bazı çalışmalarda, AIT ile yeni duyarlanma önlendiği gösterilmesine karşın [17,18] bazı çalışmalarda da önlenmediği bildirilmiştir [19,20].

Pajno ve ark.'nın [21] çalışmasında, mite duyarlılığı için 3 yıl AIT uygulanan çocuklarda yeni duyarlılık %24,6 gelişirken, kontrol grubunda %66,7 geliştiği bildirilmiştir. Benzer şekilde İnal ve ark.'nın [22] çalışmasında, mite duyarlılığı için 5 yıl AIT uygulanmış ve AIT uygulanan grupta %24,7 yeni duyarlılık gelişirken kontrol grubunda %53,3 yeni duyarlılık geliştiği bildirilmiştir. Cengizlier ve ark.'nın [23] çalışmasında, ise mite alerjisi için AIT uygulanan çocuklarda 4 yılın sonunda %19,6 yeni duyarlılık gelişirken kontrol grubunda %53,8 yeni duyarlılık geliştiği bildirilmiştir. Buna karşın, Asero ve ark.'nın [24] ağaç polenleri ile AIT uyguladığı 284 yetişkin olgunun değerlendirildiği çalışmada, 2 yılın sonunda immünoterapi yapılan grupta %46, yapılmayan grupta %23 yeni duyarlanma geliştiği bildirmiştir. Benzer şekilde Gülen ve ark. [20] mite alerjisi olan çocuklara AIT uygulamış ve altıncı yılın sonunda AIT uygulanan grupta %45,5, uygulanmayan grupta %18,1 yeni duyarlılık geliştiği bildirilmiştir. Lim ve ark.'nın [25] çalışmasında ise, sublingual immünoterapi uygulanan mite duyarlı çocuklarda hem monosensitize hem de polisensitize olgularda yeni duyarlanmayı önlemediğini bildirmiştir. Çalışmamızda, AIT grubunda beş yılın sonunda mite ve ot poleni için immünoterapi alan alt gruplarda sırasıyla %32 ve %28 olguda yeni duyarlılık gelişirken kontrol grubunda mite ve ot poleni alt gruplarında sırası ile %45,6 ve %53,3 oranında yeni duyarlılık geliştiği saptandı. Çalışmamızın sonuçları daha önce literatürde bildirildiği gibi hem mite hem de ot polen alerjisi alt gruplarında AIT'in yeni inhalan alerjen duyarlanmayı önlediği görüşü ile paralel bulundu.

Silvestri ve ark.'nın [26] çalışmasında, ilk tanıdan 2 ile 10 yıl sonra mite karşı monosensitize hastaların %45,4'ünde polisenstizasyon geliştiği bildirilmiştir. Inal ve ark.'nın [22] mite alerjisi olan hastalarda yeni duyarlanmayı değerlendiren çalışmasında, polisensitizasyon oranının kontrol grubunda hafif yüksek (%53,3) olduğu bildirilmiştir. Harmancı ve ark.'nın [27] benzer çalışmasında ise, polisensitizasyon oranı AIT grubunda %52,9, kontrol grubunda ise %57,1 saptanmıştır. Çalışmamızda ise, AIT grubunda mite ve ot poleni alt gruplarında sırasıyla %77,7 ve %85,7 yeni bir alerjene duyarlılık gelişirken kontrol grubunda bu durum sırası ile %74 ve %75 oranında saptandı. Literatürden farklı olarak hem ot poleni hem de mite alerjisinde hem AIT grubunda hem de kontrol grubunda olgularımızın büyük çoğunluğunda monosensitizasyon gelişmişti.

Harmancı ve ark.'nın [27] mite alerjisi olan hasta-

larda yeni duyarlanmayı bildirdikleri çalışmasında, yeni duyarlanmanın çoğunlukla ot ve ağaç polenleri ile geliştiği bildirilmiştir. Gülen ve ark.'nın [22] çalışmasında da benzer şekilde mite alerjisi olan hastalarda çoğunlukla ot ve ağaç polenlerine duyarlık geliştiği bildirilmiş. Çalışmamızda ise, literatürden farklı olarak mite alerjisi olan grupta ev içi alerjenler ve polenlere karşı yeni duyarlılık gelişimi yaklaşık eşit sıklıkta saptanırken, ot polen alerjisi olan grupta çoğunlukla ağaç polenlerine yeni duyarlılık geliştiği saptandı.

Yapılan çalışmalarda, alerjik rinitli hastalarda uygulanan AIT'in astıma karşı koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir [28]. Purello-D'Ambrosio ve ark.'nın [16] çalışmasında, yalnızca alerjik rinitli olgularla kıyaslandığında astım ve alerjik riniti olanlarda yeni duyarlılık gelişiminin daha çok olduğu bildirilmiştir. Inal ve ark.'nın [22] çalışmasında ise, yeni duyarlılık gelişimi açısından benzer bir korelasyon saptanmamıştır. Çalışmamızda, AIT uygulanan olgulardan mite alerjisi grubunda yalnızca alerjik riniti olanların yalnızca astımı olanlara göre daha çok yeni duyarlılık geliştirdikleri saptanırken, ot polen duyarlılığı olan grupta hastalığın yeni duyarlılık gelişimi üzerine etkisi saptanmadı. Bu sonuçlarımıza göre, alerjik rinitli hastalarda mite ile AIT'in astıma karşı koruyucu olmadığını söylemeden önce gelişen yeni duyarlılık sonucunda astım gelişip gelişmediğini saptayacak çalışmalara gereksinim olduğunu düşünüyoruz.

Sonuç olarak, yalnızca ot polen alerjisi ve mite alerjisi nedeniyle SCIT uygulanan hastalarda yeni alerjenlere duyarlılık gelişimi önlenmektedir. Belki de SCIT'in yeni duyarlılıkları önlemediğini söylemeden önce bunun zaten tartışmalı olan polisensitize hastalarda SCIT uygulamasının bir sonucu olup olmadığını belirlenmesi gerekir.

KAYNAKLAR

1. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. Lancet. 1911;1:1572-73. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)78276-6
2. Devillier P, Dreyfus JF, Demoly P, Calderon MA. A meta-analysis of sublingual allergen immunotherapy and pharmacotherapy in pollen-induced seasonal allergic rhinoconjunctivitis. BMC Med. 2014;12:71. https://doi.org/10.1186/1741-7015-12-71
3. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). Allergy. 2008;63:8-160. https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
4. Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS, La Piana S, Di Lorenzo G. Efficacy of grass pollen allergen sublingual immunotherapy tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta-analysis. JAMA Intern Med. 2015;175:1301-1309. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.2840
5. Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, Passalacqua G, Walter Canonica G, Merk H et al. GA (2) LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. Allergy. 2010;65:1525-1530. https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02474.x
6. Canonica GW, Bousquet J, Casale T, Lockey RF, Baena-Cagnani CE, Pawankar R, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization PoSCITion Paper 2009. Allergy. 2009;64:1-5. https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02309.x
7. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, BaenaCagnani CE, Blaiss M, Bonini S, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization poSCITion paper 2013 update. World Allergy Organ J. 2014;7:6. https://doi.org/10.1186/1939-4551-7-6
8. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. J Allergy Clin Immunol. 2011;127:1-55. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.09.034
9. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: developing guidelines. BMJ. 1999;318:593-596. https://doi.org/10.1136/bmj.318.7183.593
10. Di Lorenzo G, Leto-Barone MS, La Piana S, Plaia A, Di Bona D. The effect of allergen immunotherapy in the onset of new senSCITizations: a meta-analysis. Int Forum Allergy Rhinol. 2017;7:660-669. https://doi.org/10.1002/alr.21946
11. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2014 [updated 2014; accesed 2015 Jun 10]. Available from URL: http://www.ginasthma.org/guidelines-gina-report-globalstrategy-for-asthma.html.
12. EAACI. International consensus on allergy immunotherapy. Position paper. J Allergy Clın Immunol. 2015;136:556-568. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.04.047
13. van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. EAACI. Allergy. 2000;55:116-34. https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2000.00526.x
14. Freeman J. Further observations on the treatment of hay fever by hypodermic inoculations of pollen vaccine. Lancet. 1911;II:814-817. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)40417-X
15. Cools M, van Bever HP, Weyler JJ, Stevens WJ. Long-term effects of specific immunotherapy, administered during childhood, in asthmatic patients allergic either to house-dust mite or to both house-dust mite and grass pollen. Allergy. 2000;55:468-73. https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2000.00191.x
16. Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, Isola S, Puccinelli P, Parmiani S, et al. Prevention of new sensitizati-

ons in monosensitized subjects submitted to specifi c immunotherapy or not. A retrospective study. Clin Exp Allergy. 2001;31:1295-1302.
https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2001.01027.x
17. Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. Allergy. 2006;61:198-201.
https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01011.x
18. Pifferi M, Baldini G, Marrazzini G, Baldini M, Ragazzo V, Pietrobelli A et al. Benefits of immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract in asthmatic children: a three-year prospective study. Allergy. 2002;57:785-90.
https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2002.23498.x
19. Asero R. Pollen specific immunotherapy is not a risk factor for de novo sensitization to cross-reacting allergens in monosensitized subjects. J Investig Allergol Clin Immunol. 2006;16:253-57.
20. Gulen F, Zeyrek D, Can D, Altinoz S, Koksoy H, Demir E, et al. Development of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. Asian Pac J Allergy Immunol. 2007;25:7-11.
21. Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specifi c immunotherapy. A six-year follow-up study. Clin Exp Allergy. 2001;31:1392-7.
https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2001.01161.x
22. Inal A, Altintas DU, Yilmaz M, Karakoc GB, Kendirli SG, Sertdemir Y. Prevention of new sensitizations by specific immunotherapy in children with rhinitis and/or asthma monosensitized to house dust mite. J Investig Allergol Clin Immunol. 2007;17:85-91.
23. Reha CM, Ebru A. Specific immunotherapy is effective in the prevention of new sensitivities. Allergol Immunopathol (Madr). 2007;35(2):44-51.
https://doi.org/10.1157/13101337
24. Asero R. Injection immunotherapy with different airborne allergens did not prevent de novo sensitization to ragweed and birch pollen north of Milan. Int Arch Allergy Immunol. 2004;133:49-54.
https://doi.org/10.1159/000075253
25. Lim JH, Kim JY, Han DH, Lee CH, Hong SN, Wee JH, et al. Sublingual immunotherapy (SLIT) for house dust mites does not prevent new allergen sensitization and bronchial hyperresponsiveness in allergic rhinitis children. PLoS One. 2017;14;12.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182295
26. Silvestri M, Rossi GA, Cozzani S, Pulvirenti G, Fasce L. Age dependent tendency to become sensitized to other classes of aeroallergens in atopic asthmatic children. Ann Allergy Asthma Immunol. 1999;83:335-40.
https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62674-9
27. Harmancı K, Razi CH, Toyran M, Kanmaz G, Cengizlier MR. Evaluation of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. Asian Pac J Allergy Immunol. 2010;28(1):7-13.
28. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up of the PAT study. Allergy. 2007;62:943-48.
https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01451.x

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2018;8(3):211-216
doi:10.5222/buchd.2018.15010

Araştırma

2004-2009 arasında hastanemizde izlenen semptomatik sitomegalovirüs enfeksiyonlu olguların değerlendirilmesi

Evaluation of symptomatic cytomegalovirus infections in our hospital between 2004 and 2009

Tülay DEMİRCAN[1], İlker DEVRİM[2], Ferah GENEL[3], Füsun ATLIHAN[3]

[1]SBÜ, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye
[2]Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Kliniği, Türkiye
[3]Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Kliniği, Türkiye

ÖZ

Amaç: Sitomegalovirüs CMV enfeksiyonu en sık görülen konjenital enfeksiyondur. Tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte, intrauterin olarak maruz kalındığında fetus üzerine ciddi olumsuz etkileri olmaktadır. Çalışmamızda, semptomatik CMV enfeksiyonlu olgularımızı değerlendirdik.
Yöntem: Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Kliniklerine Aralık 2004- Aralık 2009 tarihleri arasında çeşitli nedenlerle yatırılan klinik, laboratuvar ve serolojik incelemeler sonucunda semptomatik CMV enfeksiyonu tanısı almış hastaların yatış dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Olguların verilerine arşiv dosyaları incelenerek ulaşıldı. Tanı; klinik ve laboratuvar olarak CMV enfeksiyonu düşünülen olguların CMV IGM pozitifliği yanı sıra bakılabilen hastalardan CMV DNA PZR ve antijenemi testi pozitifliği ile konuldu.
Bulgular: Toplam 40 olguda semptomatik CMV enfeksiyonu belirlendi. Tanılarına göre sınıfladığımızda, %40'ı konjenital CMV, %60'ı edinsel CMV enfeksiyonlu olgulardı. 2004-2009 yılları arasında hastanemizde konjenital semptomatik CMV enfeksiyonu sıklığı %0,1 idi. En sık saptanan muayene bulguları hepatosplenomegali (40%) ve sarılıktı(30%).
Konjenital CMV'li olguların prognozlarına baktığımızda, % 37,5 oranında motor mental retardasyon, %25 oranında işitme bozukluğu, %12,5 oranında epilepsi, %12,5 oranında büyüme gelişme geriliği saptandı. Edinsel CMV enfeksiyonlu olgularımızdan pnömoni ve hepatit nedeni ile tedavi alan grupta iyileşme oranları sırasıyla %70 ve %100 idi.
Sonuç: CMV enfeksiyonu sıklığımız gelişmekte olan ülkelerle benzer sonuçlar gösteriyordu. Primer ve sekonder immün yetmezlikler ve yenidoğanlara CMV enfeksiyonu açısından daha dikkatli yaklaşmalıyız. Gansiklovir tedavisinin ise seçilmiş olgularda uygulanmasını önermekteyiz.

Anahtar kelimeler: Semptomatik, konjenital, sitomegalovirüs, infeksiyon

ABSTRACT

Objective: Cytomegalovirus (CMV) infection is the most frequently seen congenital infection. While it is seen in all age groups, it may have some severe negative impacts on the fetus when exposed during intrauterine life. In our study, we evaluated the patients with symptomatic cytomegalovirus infection.
Methods: Admission files of 40 patients admitted at Dr. Behcet Uz Children's Hospital between December 2004 and December 2009 for a variety of reasons and diagnosed as CMV infection as a result of clinical and laboratory analyses were investigated retrospectively. Diagnosis of the patients thought to be CMV infection was made based on CMV IGM positivities, and if facilities permitted diagnosis of CMV infection was established with CV DNA-PCR and antigenemia tests.
Results: Symptomatic CMV infection was diagnosed in a total of 40 patients. When diagnostic classification was performed, 40% of them had congenital CMV and 60% of them acquired CMV. The frequency of symptomatic congenital CMV infection at our hospital between 2004 -2009 was identified as 0.1 percent. The most frequently detected physical findings were hepatosplenomegaly (40%) and jaundice (30%).
When we investigated prognosis of cases with congenital CMV we found motor mental retardation in 37.5%,hearing impairment in 25%, epilepsy in 12.5% and growth retardation 12.5% of the patients. In cases with acquired CMV improvement rates in patients treated for hepatitis and pneumonia were 70% and 100% respectively.
Conclusion: The frequency of CMV infection in our study shows similarity with other developing countries. Patients with primary and secondary immunodeficiencies and newborns must be carefully approached. We recommend ganciclovir treatment for the selected cases.

Keywords: Symptomatic, congenital, cytomegalovirus, infection

Alındığı tarih: 13.02.2018
Kabul tarihi: 05.09.2018

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Tülay Demircan, Sağlık Bakanlığı Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Bölümü A Blok Zemin Kat, 35100 - İzmir - Türkiye
e-mail: tulay.sirin@hotmail.com

Yazarların ORCİD bilgileri:

T.D. 0000-0002-2529-2906
İ.D. 0000-0002-6053-8027
F.G. 0000-0002-9976-067X

GİRİŞ

Sitomegalovirüs (CMV) herpesvirüs ailesinin üyesidir. Hücre içinde latent olarak yaşamını sürdürüp reaktivasyonlar ile seyreder [1]. Toplumun sosyoekonomik düzeyi orta ve yüksek olanların %40-60'ı, düşük olanların %60-80'i CMV ile enfektedir [1,2]. Primer veya sekonder immun yetersizliği olan veya malign hastalık, kemik iliği-organ nakli, prematürelik nedeni ile immun sistemi bozuk hastalarda en sık rastlanan fırsatçı patojendir. Ender olarak normal konakta da hastalık oluşturabilir [1,3,4].

Ayrıca CMV en sık görülen konjenital enfeksiyon etkenidir. Enfekte yenidoğanlarda %10'u semptomatik, %90'ı ise asemptomatik seyreder. Semptomatik olduğunda, intrauterin büyüme gelişme geriliği, sarılık, pnömoni, hepatomegali, peteşi tarzında döküntüler ve sağırlık yapabilir. Asemptomatik enfeksiyon ise ilerleyen dönemlerde sinirsel işitme kaybı, serebral paralizi, mental-motor gerilik ve optik atrofi gibi bulgularla ortaya çıkabilir [5,6]. Daha büyük çocuklar, adolesanlar ve erişkinlerde ise CMV enfeksiyonu güçsüzlük, halsizlik, miyalji, baş ağrısı, hepatosplenomegali, karaciğer enzimlerinde yükselme ve atipik lenfositoz ile seyredebilir [6,7]. Tanı öykü, fizik muayene, tam kan sayımı, biyokimya incelemeleri ve CMV spesifik testler ile konulur. Sıklıkla kullanılan spesifik testler; serolojik yöntemler (en sık ELİSA yöntemi) CMV IGG, CMV IGM antikorların saptanması, viral kültürler, periferik kan polimorfonükler lökositlerinde yapısal geç bir protein olan pp65 antijenini saptamaya yönelik testler ve CMV DNA'yı polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi(PZR) ile gösteren testlerdir [8].

Sitomegalovirüs enfeksiyonları transplantasyon sayısındaki artışa ve primer-sekonder immun yetmezlikli hastaların yaşam süresindeki uzamaya bağlı olarak artmaktadır. Halen tanı, tedavi, izlem, ciddi komplikasyonlar açısından çözüm aranmaktadır ve önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Özellikle gebelikte tarama amaçlı CMV serolojisi bakılması ve aşı ile ilgili önemli çalışmalar yürütülmektedir [9,10].

Çalışmamızda, CMV enfeksiyonlu olguların yaş aralığına göre dağılımları, klinik özellikleri, sistemik tutulumları, görme, işitme ve nöromotor gelişim üzerine olan etkileri, laboratuvar testlerinin tanı koymadaki yeri, başlanan tedavi protokolleri ve tedavinin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesinde Aralık 2004-Aralık 2009 tarihleri arasında klinik, laboratuvar ve serolojik incelemeler sonucunda semptomatik CMV enfeksiyonu tanısı konulan hastaların yatış dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Çalışma öncesi Etik Kurul onayı alındı. Sitomegalovirüs enfeksiyonu tanısı için CMV IGM (+) olan ve belli hasta gruplarında CMV DNA PZR, antijenemi testi pozitifliği ile kesin tanı konulan hastalar çalışmaya dahil edildi. İntrauterin tanı alan veya üç haftalıktan küçük olgular konjenital, üç haftadan büyük olgular edinsel CMV enfeksiyonu olarak değerlendirildi.

Hastaların verilerine dosya kayıtları incelenerek ulaşıldı. Dosyasında eksik veri bulunan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Laboratuvar parametreleri hemogram (hg), periferik yayma, lökosit, trombosit (Plt), karaciğer fonksiyon testleri (KCFT), (Protrombin zamanı) PZ, aPTZ (aktive parsiyel tromboplastin zamanı), GGT (Gamma Glutamil Transpeptidaz), T. Bil. (Total billirubin), D.C. (Direkt Coombs) tetkikleri hastaların yaşlarına göre değerlendirildi (Nelson 20007) [11]. Konjenital CMV enfeksiyonlu olguların işitme testi, görme, göz dibi, koryoretinit, kranial USG, kranial BT ve akciğer grafisi sonuçları değerlendirildi.

CMV IGG ve IGM sonuçları tüm hastalarda mevcut iken CMV IGM'i negatif olan hastalarda CMV DNA PZR veya antijenemi testleri mevcuttu. CMV IGM ile birlikte antijenemi ve CMV DNA PZR bakılan hastaların sonuçları da not edildi.

Tüm veriler SPSS 15.0 for Windows programı ile değerlendirildi. İki grubun oranlarının karşılaştırılmasında, ki-kare analizi (Pearson Chi-kare), grup ortalamalarının kıyaslanmasında Anova testi kullanıldı.

BULGULAR

Hastaların 16'sı (%40) 21 günden küçük, 22'si (%55) 21-365 gün arasında, 2'si (%5) 365 günden büyüktü. Cinsiyetlerine göre dağılımları 24'ü erkek, 16'sı kız idi. Olguların 16'sı (%40) konjenital CMV, 24'ü (%60) edinsel CMV enfeksiyonu idi.

Konjenital CMV'li olguların muayene bulguları içersinde en sık hepatosplenomegali (%50) ve SGA (%50) saptandı. Diğer bulgular ise peteşi (%31), büyüme geriliği (%31) ve sarılıktı (%31) (Tablo 1). Laboratuvar sonuçlarında karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik (%68,7), total billirubin yüksekliği (%66,7) ve trombositopeni (%50) görüldü.

Konjenital CMV'li 16 olgunun %75'inde CMV IGG(+) ve CMV IGM(+) , %18'inde CMV IG (+) ve CMV IGM(-), %7'sinde CMVIGG(-) ve CMVIGM (+) idi. Toplam CMV IGM pozitifliği %81,25 idi. Gönderilenler içerisinde, CMV DNA PZR pozitifliği %66, antijenemi %66 ve avidite %50 oranında saptandı. Annelerden %62,5'ine CMV IGG ve CMV IGM bakılmıştı, %30'unda CMVIGM pozitif, %70'inde negatifti. CMV IGM pozitif annelerin bebeklerinin %20'sinde CMV IGM pozitif, CMV IGM negatif annelerin bebeklerinin %70'inde CMV IGM pozitifti.

Olguların 14'üne işitme testi yapılmıştı ve işitme kaybı oranı %50 idi. On altı hastanın 13'üne kranial BT çekilmiş olup, %53,8'inde intrakranial kalsifikasyon mevcuttu. Konjenital CMV'li 16 hastanın 14'üne gansiklovir tedavisi uygulanmış ve tedavisi ile trombositopeni ve karaciğer fonksiyon testlerinde düzelme görülmüştü. Konjenital CMV'li 16 olgunun %44'ü takipliydi. Takipli hastalarda motor mental retardasyon (%37,5), işitme kaybı (%25), epilepsi (%12,5) ve büyüme gelişme geriliği (%12,5) oranında idi (Tablo 2).

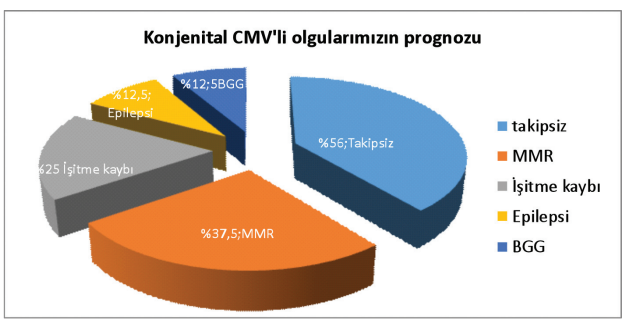
Edinsel CMV enfeksiyonlu 24 olgunun 9'unun ek hastalığı mevcuttu. En sık geliş yakınmaları sarılık (%37,5), ateş yüksekliği (%25) idi (Tablo 3). En sık görülen laboratuvar patolojileri karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik (%70), total billirubin yüksekliği (%50) ve anemi (%50) idi. Edinsel CMV'li 24 olgudan 23'ünün CMVIGG ve CMV IGM'i pozitif, 1 olgunun ise CMV IGG negatif, CMV IGM'i pozitif saptanmıştı. CMV IGM pozitifliği edinsel CMV'de %100 idi. Edinsel CMV'li 24 olgudan 16'sına gansiklovir uygulanmıştı. Hepatit nedeni ile tedavi verilen olguların %70'inde, pnömoni nedeni ile tedavi alan olguların %100'ünde ve diğer nedenlerle tedavi alan olguların %66,6'sında düzelme görülmüştü. Gansiklovir komplikasyonu, hepatit nedeni ile tedavi alan grupta %20 oranında, pnömoni ve diğer neden-

Tablo 1. Konjenital CMV'li olgularımızın muayene bulguları.

Muayene bulgusu	Sayı (n)	Yüzde (%)
HSMG	8	50
DDA	8	50
Peteşi	5	31
Sarılık	5	31
Mikrosefali	3	18,7
Akciğer dinleme bulguları	2	12,5
Göbekten sızıntı şeklinde kanama	1	6,25
HMG	1	6,25
Spasite	1	6,25
Solukluk	1	6,25

CMV (Sitomegalovirüs), HSMG (hepatosplenomegali), DDA (düşük doğum ağırlığı)

Tablo 2. Konjenital CMV'li olgularımızın prognozu.



MMR (Motor mental retardasyon), BGG (Büyüme gelişme geriliği)

Tablo 3. Edinsel CMV'li olgularımızın geliş yakınmaları.

Geliş yakınması	Sayı (n)	Yüzde (%)
Sarılık	9	37,5
Ateş yüksekliği	6	25
Büyüme gelişme geriliği	6	25
Kusma-ishal	3	12,5
Öksürük	2	8,3
Ateş yüksekliği, nöbet geçirme	1	4
Ateş yüksekliği, kilo kaybı	1	4
Solukluk	1	4
Kusma döküntü, halsizlik	1	4

CMV: Sitomegalovirüs

lerle tedavi alan grupta %33 oranında idi.

Tedavi alan olguların (edinsel ve konjenital CMV) %75'inde düzelme görülmüş olup, 40 hastadan 3'ü kaybedilmişti.

TARTIŞMA

CMV enfeksiyonu toplumun tüm kesiminde yaygın olarak görülen, herpes virüs ailesinden hücre içi bir patojendir [1,12]. Sağlıklı erişkinde genellikle asemptomatik seyrederken, gebelik döneminde geçirildiğinde fetüste ciddi sekellere yol açabilmektedir. Aynı zamanda immun sistemi herhangi bir nedenle zayıflamış kişilerde ciddi enfeksiyona neden olabilmektedir. Tüm toplumlarda görülme sıklığı, sosyoekonomik durum, yaş, multiparite ve seksüel partner sayısının fazla olması ile artmakta iken, cinsiyet farkı gözetmez. Amerika'da CMV IGG pozitifliği %50,4 [13] iken, ülkemizde %70-95 olarak saptanmıştır [14-16]. Hastanemizde yenidoğan ve prematüre servislerine 5 yılda toplam 14700 hasta yatışı yapılmış olup, bu hastalardan 16'sı (%0,1) semptomatik konjenital CMV enfeksiyonu idi. Benzer şekilde yapılan bir çalışmada, bu oran %0,21 olarak bulunmuştu [17]. Postnatal ilk üç haftada CMV enfeksiyonu belirlenmesi konjenital enfeksiyon iken üçüncü haftadan sonra belirlenmesi perinatal enfeksiyon olarak değerlendirilmektedir [18]. Konjenital CMV'li olgulardan biri geliş anında 30 günün üzerinde idi fakat intrauterin tanı almış olması nedeni ile konjenital enfeksiyon olarak düşünüldü. Olgularımızdan birisi ikiz eşiydi ve olgunun ikiz eşi normaldi. Bu olgunun enfeksiyonu perinatal olarak almış olabileceği düşünüldü fakat tanı yaşı üç haftanın altında olması nedeniyle konjenital enfeksiyon olarak değerlendirildi. Konjenital CMV sıklıkla santral sinir sistemi ve retiküloendoteliyal sistemi tutmaktadır. Santral sinir sistemi tutulumu olduğunda mikrosefali, koryoretinit, duyma kaybı, intrakraniyal kalsifikasyon ve motor mental retardasyon görülmektedir [19]. Bir çalışmada, semptomatik konjenital CMV'li 6 olgunun %66'sında motor mental retardasyon, %16'sında duyma kaybı, %33'ünde strabismus ve %16'sında astım belirlenmiştir [20]. Bir diğer çalışmada, 33 konjenital CMV'li olgunun %33'ünde nörolojik sekel (8 serebral paralizi, 5 epilepsi, 5 duyma kaybı) ve %18'inde eksitus saptamıştır [21]. Konjenital CMV'li olgularımızdan eksitus olan olmamıştır, diğer oranlar benzer bulunmuştur. Bir çalışmada ise, nörolojik bulgusu olan ve serebral kortikal malformasyonu olan 26 çocuk CMV PZR ile taranmış, bu hastalardan 4'ünde CMV enfeksiyonu belirlenmiş [22]. Olgularımızdan birisi motor mental retardasyon biriside mikrosefali nedeni ile tetkik edilirken, CMV enfeksiyonu saptanmış olup, bu sonuçlar mikrosefali, serebral kortikal malformasyon gibi başka bir nedenle açıklanmayan, serebral patolojisi olan bebeklerde CMV bakılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Konjenital CMV'li olgularımızda CMV IGM pozitifliği %81 idi. CMV IGM negatif olan olgulardan birisinde CMV antijenemi, bir diğerinde CMV PZR yüksek saptanmıştı. Bir olguda ise hem CMV IGM hem de CMV PZR negatifti fakat bu olgu intrauterin CMV tanısı almış, annenin aviditesi yüksek saptanmış reaktivasyon olan olgumuzdu. Bir çalışmada, CMV enfeksiyonundan şüphelenilen 250 bebekte CMV antijenemisi ve idrarda CMV PZR bakılmış, idrarda CMV PZR pozitif saptananların 6'sında CMV antijenemisi de pozitif saptanmıştır. Bu çalışmalar ve çalışmamız göstermektedir ki, CMV IGM'in duyarlılığı yetersiz olduğu için tek başına konjenital CMV tanısı koydurmaz, antijenemi veya CMV PZR ile desteklenmesi gerekmektedir [23,24]. Konjenital CMV'de gansiklovir tedavisi ile anemi, trombositopeni, KCFT yüksekliğinde ve koryoretinitte düzelme görülebilmektedir [25]. Konjenital CMV'li olgularımızın %75'ine gansiklovir tedavisi uygulanmış olup, gansiklovirin özellikle retiküloendoteliyal sistem üzerine iyileştirici etkisi gözlenmiştir.

Edinsel CMV enfeksiyonlu 24 hastanın dokuzunda ek hastalık mevcuttu. İki olguda primer immun yetmezlik, birer olguda Down sendromu, galaktozemi, kistik fibrozis, bülloz hastalık, son dönem karaciğer hastalığı, kısa barsak sendromu ve motor mental retardasyon vardı. Edinsel enfeksiyon çoğunlukla asemptomatik seyrederken, literatürlerde nadiren pnömoni, hepatit, CMV mononükleoz, santral sinir tutulumuna neden olduğu belirtilmiştir [26,27]. Yapılan çalışmalarda, CMV enfeksiyonunun kişiden kişiye

direkt temas, anne sütü, annenin vajinal sekresyonlarının doğum kanalından geçerken aspire edilmesiyle, seksüel yolla, kan transfüzyonu ve organ transplantasyonu yoluyla bulaşabildiği gösterilmiştir [1,18]. Çalışmamızda, olgularımızdan 13 yaşındaki CMV mononükleozlu olgunun enfeksiyonu okuldan, diğer olguların yaşları 60-210 gün arasında olduğu için anne sütü, annenin vajinal sekresyonları, ebeveynleri veya kardeşleri yoluyla almış olabileceği düşünüldü. Edinsel CMV'de CMV IGM pozitifliği %100 idi. Sağlıklı çocuk ve erişkinlerde CMV IGM duyarlılığı yüksek olduğu için tanı koymada sıklıkla yeterli olmaktadır [18]. Fakat primer-sekonder immun yetmezlik ve organ transplantasyonu olan olgularda tanının antijenemi, CMV-PZR ve viral kültür yöntemleri ile doğrulanması gerekmektedir [28]. Primer immun yetmezlikli iki olgumuzun tanısı CMV-PZR pozitifliği ile konuldu. Edinsel CMV enfeksiyonlu olguların %66'sına gansiklovir tedavisi uygulanmıştı ve bunlar ek hastalığı olanlardı. Gansiklovir verilme nedenleri %62,5'inde hepatit, %18,5'inde pnömoni ve %18,5'inde diğer nedenlerdi. Tüm CMV enfeksiyonlu olgular içerisinde mortalite oranı %7,5 olmasına rağmen, bu hastalardan yalnızca biri (Down sendromlu olgu) olası CMV sepsisinden kaybedilmiş diğer iki olgu ise CMV enfeksiyonu dışı nedenlerle (anemiye bağlı kardiyak yetersizlik ve bakteriyemi) kaybedilmişti. CMV enfeksiyonuna bağlı gerçek mortalite oranı %2,5'tir.

Sonuç olarak, CMV enfeksiyonu ülkemiz ve tüm dünyada halen önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Primer ve sekonder immun yetmezlikli hastalar ve yenidoğanlarda CMV IGM yeterli duyarlılığa sahip olmayıp diğer testlerle desteklenmesi gerekmektedir. Bu hastalara erken tedavi başlanması komplikasyonların önlenmesi açısından önemli olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Griffiths PD. Burden of disease associated with human cytomegalovirus and prospects for elimination by universal immunisation. Lancet Infect Dis. 2012;12(10):790-8. pmid:23017365.
2. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. Rev Med Virol. 2010;20(4):202-13. https://doi.org/10.1002/rmv.655
3. Robert F. Pass. Congenital Cytomegalovirus Infection: Impairment and Immunization. The Journal of Infectious Diseases. 2007;195:767-9. https://doi.org/10.1086/511991
4. Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. Virol J. 2008;5:47. https://doi.org/10.1186/1743-422X-5-47
5. Ludwig A, Hengel H. Epidemiological impact and disease burden of congenital cytomegalovirus infection in Europe. Euro Surveill. 2009;14(9):26-32.
6. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus. Clin Microbiol Rev. 2013;26(1):86-102. https://doi.org/10.1128/CMR.00062-12
7. Adler SP. Intrauterine infections, in pediatric infectious diseases, principles and practice. Second edition. Philadelphia, 2002;1099-1118.
8. Tezer H, Şeçmeer G. Sitomegalvirüs enfeksiyonları. Hacettepe Tıp Dergisi. 2007;38:1-7.
9. Adler SP, Manganello AM, Lee R, McVoy MA, Nixon DE, Plotkin S. et al. A phase 1 study of 4 live, recombinant human cytomegalovirus Towne/Toledo chimera vaccines in cytomegalovirus-seronegative men. J Infect Dis. 2016;214:1341-1348. https://doi.org/10.1093/infdis/jiw365
10. Bernstein DI, Munoz FM, Callahan ST, Rupp R, Wootton SH, Edwards KM et al. Safety and efficacy of a cytomegalovirus glycoprotein B (gB) vaccine in adolescent girls: a randomized clinical trial. Vaccine. 2016;34:313-319. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.11.056
11. Pesce MA. Laboratory Testing in infants and Children In: Kliegman RM, Stanton BF,Jenson HB, Behrman RE (eds). Nelson Textbook of Pediatrics, 18th ed, Philadelphia, Elsevier, 2007, 2944-50.
12. Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA. American Academy of Pediatrics. Cytomegalovirus infection. Red Book: 2006, 273-7.
13. Bate SL, Dollard SC, Cannon MJ Cytomegalovirus seroprevalence in the United States: the national health and nutrition examination surveys, 1988-2004 Clin infect Dis. 2010 Jun1;50(11):1439-47. https://doi.org/10.1086/652438
14. Akıncı P, Altuğlu İ, Sertöz R, Zeytinoğlu A. İzmir'deki Gebelerde Rubella ve Sitomegalovirüs İnfeksiyonu Seroprevalansı. İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection). 2007;21(4):183-186.
15. Bakacak M, Bostancı MS, Köstü B, Ercan Ö, Serın S, Avcı F ve ark. Gebelerde Toxoplasma gondii, rubella ve sitomegalovirüs seroprevalansı. Dicle Tıp Derg. 2014;41(2):326-31. https://doi.org/10.5798/diclemedj.0921.2014.02.0425
16. Efe Ş, Kurdoğlu Z, Korkmaz G. Van yöresindeki gebelerde sitomegalovirüs, Rubella ve toksoplazma antikorlarının seroprevalansı. Van Tıp Dergisi. 2009;16(1):6-9.
17. Maruyama Y, Sameshima H, Kamitomo M. Fetal manifestations and poor outcomes of congenital cytomegalovirus infections: possible candidates for intrauterine antiviral treatments J Obstet Gynaecol Res. 2007 Oct;33(5):619-23. https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2007.00621.x
18. Ebrahimi-Rad M, Shakeri TS, Shirvani F, Shahrokhi K, Shahrokhi N. Prevalence of congenital cytomegalovirus infection in symptomatic newborns under 3 weeks in Tehran, Iran.BMC Infect Dis. 2017 Oct 18;17(1):688.

https://doi.org/10.1186/s12879-017-2799-5
19. Munro SC, Trincado D, Hall B. Symptomatic infant characteristics of congenital cytomegalovirus disease in Australia J Pediatr Chld Health. 2005 Aug;41(8):449-52.
20. NagyA, EndreffyE, Streitman K, Pinter S. Incidence and outcome of congenital cytomegalovirus infection in selected groups of preterm and full-term neonates under 2004. intensive care 'pubmed'. Nov-Dec;18(6):819-23.
21. Maruyama Y, Sameshima H, Kamitomo M. Fetal manifestations and poor outcomes of congenital cytomegalovirus infections: possible candidates for intrauterine antiviral treatments J Obstet Gynaecol Res. 2007 Oct;33(5):619-23.
https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2007.00621.x
22. Engman ML, Lewensohn Fush I, Mosskin M. Congenital cytomegalovirus infection; the impact of cerebral cortical malformations ' pubmed' April 2010.
23. Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Cytomegalovirus Infection in Pregnancy.J Obstet Gynaecol Can. 2010;32(4):348-354.
https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)34480-2
24. Ornoy A, Diav-Citrin O. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. Reprod Toxicologi. 2006;21:399-409.
https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2005.02.002

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2018;8(3):217-222
doi:10.5222/buchd.2018.15986

Araştırma

Effect of Coenzyme Q10 replacement on learning and memory performance in young rats

Yavru ratlarda koenzim Q10 replasmanının öğrenme ve bellek performansına etkisi

Can POLAT[1], Meltem EROL[2], Özlem BOSTAN GAYRET[2], Özgül YİĞİT[2], Abdulrahman ÖZEL[2] Esra ÖZCAN[2], Fatih METE[2]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği, İstanbul, Türkiye
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri, İstanbul, Türkiye

ABSTRACT

Objective: Coenzyme Q10 (CoQ10) administration is known to increase CoQ10 concentrations in the mitochondria of brain cells and facilitate the memory and learning processes in rats. This study aims to evaluate the effects of CoQ10 treatment on learning and memory functions in rat pups during early stages of development.
Methods: A total of 21-day-old 24 pups were divided into 3 groups (8 pups in each group). A low dose of CoQ10 was administered via oral gavage once per day to one group, a high dose was administered to another group, and olive oil was administered to the control group. The cognitive and learning functions of rats in these groups were evaluated by the Morris water maze and probe tests.
Results: Coenzyme Q10 administration was continued for 10 days. At the end of the 37th day, the water maze test was used to evaluate learning and memory performance. No difference was observed in the test results among the high-dose, low-dose and control groups during the 5 days of training in the water maze test ($p>0.05$). Data from the probe trial indicated no statistically significant differences among rats that received high-, or low-dose CoQ10 or olive oil (control) ($p=0.853$).
Conclusion: In our study, it was determined that administration of high-, or low-dose CoQ10 during childhood does not have a significant effect on learning and memory functions.

Keywords: Coenzyme Q10, learning, memory, rat

ÖZ

Amaç: Koenzim Q10 (CoQ10) uygulamasının, beyin hücrelerinin mitokondrisinde CoQ10 konsantrasyonlarını arttırdığı ve sıçanlarda bellek ve öğrenme süreçlerini kolaylaştırdığı bilinmektedir. Bu çalışma, erken çocukluk dönemindeki yavru ratlarda CoQ10 tedavisinin öğrenme ve bellek üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.
Yöntem: Toplam 24 adet 21 günlük yavru 3 gruba ayrılmıştır (her grupta 8 yavru). Bir gruba günde bir kez ağızdan gavaj yoluyla düşük dozda CoQ10 uygulanmışken diğer gruba yüksek dozda uygulanmıştır, kontrol grubuna ise zeytinyağı uygulanmıştır. Ratların öğrenme ve hafıza işlevleri, Morris su labirenti ve prob test ile değerlendirilmiştir.
Bulgular: Koenzim Q10 uygulamasına 10 gün süreyle devam edilmiştir. Otuz yedinci günün sonunda, öğrenme ve bellek performansını değerlendirmek için su labirenti testi kullanılmıştır. Su labirenti testinde 5 günlük eğitim boyunca yüksek doz, düşük doz ve kontrol grupları arasındaki test sonuçlarında herhangi bir fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). Prob deneyinden elde edilen veriler, yüksek doz CoQ10, düşük doz CoQ10 veya zeytinyağı (kontrol) alan ratlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar olmadığını göstermiştir ($p=0,853$)
Sonuç: Çalışmamızda, çocukluk döneminde yüksek doz ve düşük doz CoQ10 uygulamasının öğrenme ve bellek fonksiyonları üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Koenzim Q10, öğrenme, hafıza, rat

Alındığı tarih: 11.08.2018
Kabul tarihi: 09.09.2018

Yazışma adresi: Doç. Dr. Meltem Erol, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği, İstanbul - Türkiye
e-mail: drmeltemerol@yahoo.com

Yazarların ORCİD bilgileri:

C.P. 0000-0001-7700-6652
M.E. 0000-0002-7672-1854
Ö.B.G. 0000-0003-4121-8009
Ö.Y. 0000-0002-9738-2388
A.Ö. 0000-0001-8947-420X
E.Ö. 0000-0002-9738-2388
F.M. 0000-0002-1572-1033

INTRODUCTION

Coenzyme Q10 (CoQ10) is a lipophilic, endogenic antioxidant and the main component of quinol involving in the mitochondrial electron transport chain and is similar to a fat-soluble vitamin. Coenzyme Q10 is a redox molecule that is biochemically available in both its reduced (ubiquinol-10) and oxidized forms (ubiquinone-10) in biological tissues and exerts many functions. Coenzyme Q10 functions in mitochondria as an electron carrier in the respiratory chain [1]. Coenzyme Q10 prevents lipid peroxidation and biomolecular damage by interacting with oxygen-derived radicals and singlet oxygen atoms, and this molecule functions as an intermediate product with free radicals and is often exposed to electron reduction reactions. Unstable free radicals become stable with an electron coming from ubiquinone. This characteristic makes coenzyme Q10 an important antioxidant [2]. Ubiquinol-10 is the first antioxidant to react if the plasma is exposed to oxidants despite its low concentrations when compared to other antioxidants in the plasma, such as alpha-tocopherol. Coenzyme Q10 can also augment the regeneration of other antioxidants [1,2]. Furthermore, it has been reported that CoQ10 has positive effects on membrane stability, cell signaling, gene expression, control of cell growth and apoptosis, prevention and treatment of cardiovascular and neurodegenerative diseases and some types of cancer; additionally, this compound is known to delay aging [3]. Coenzyme Q10 supplementation has been reported to be beneficial for the treatment of cardiovascular diseases, cancer, diabetes, hypertension and neurodegenerative diseases [4]. Coenzyme Q 10 administration is also known to increase the CoQ10 concentration in the mitochondria of brain cells in rats and to facilitate memory and learning processes [5]. Cognitive deficits in a surgically induced menopausal rodent model were ameliorated upon treatment with CoQ10 [6]. There are few studies in the literature on neurocognitive functions and learning during early childhood. The purpose of our study was to evaluate the effect of low-, and high-dose CoQ10 supplementation on learning and memory abilities in rats during childhood.

MATERIALS and METHODS

A gelatin capsule containing 30 mg coenzyme Q10 (Solgar, New Jersey, USA) was provided. A low (0.72 mg/g) or high dose (2.6 mg/g) of CoQ10 was administered via oral gavage once a day for 10 days. Coenzyme Q10 was dissolved in water (1 ml/kg bwt/d).

Experimental animals and groups

Wistar-Hannover rats were provided by the XXX, Experimental Research and Skill Development Center Laboratory. The study was approved by the Local Ethics Committee (project no: 2015-40) in accordance with the instructions regarding the care and usage of laboratory animals stated in the Declaration of Helsinki.

During the study, rats were kept in groups of four in polycarbonate cages at a temperature of 20±2°C and 50±5% humidity under 12/12 hour light/dark cycles. Rats were provided with unlimited water and standard laboratory rat chows. When the pups were weaned at 21 days old, they were divided by gender.

Experimental animals and groups

Three groups of pups were formed with each group consisting of 8 pups (4 males and 4 females). The pups were randomly chosen from different litters. The groups were treated as follows:

1. High-dose (2.6 mg/kg/day) CoQ10
2. Low-dose (0.72 mg/kg/day) CoQ10
3. Water (control group)

Coenzyme 10 dissolved in water (1 ml/kg body weight/day) was administered by oral gavage once a day for 10 days, and the same volume of water was administered to the control group via oral gavage. The dose of CoQ10 was determined based on the literature [5]. At the postnatal day (PND) 37, the learning and memory functions of the rats were evaluated by the Morris water maze (MWM) test.

Morris Water Maze Test

Morris Water Maze is an important method for

evaluating cognitive and spatial learning [7]. Spatial acquisition and spatial learning are the basic principles underlying the MWM. Because of its many characteristic features, the MWM is widely used. For this test, water at a temperature of 26±2°C was added into a pool 120-200 cm in width and 50 cm in height, and the water was added into the chamber up to 23-30 cm in height The escape platform was placed in the center of one of the quadrants in the pool. The platform was a minimum of 10 cm in diameter and 0.5-1 cm elevated from the water level. Various pictures were hung around the room in which the pool was located, and the room was completely decorated. The water clarity was reduced by adding white powder to the water.

Morris water maze learning performance

The position of the tank and platform location was kept constant during the test. Two swimming trainings were performed per day, and acquisition training was conducted for 4 days. The fifth day was determined as the test application day. The rats were left on the platform for 30 seconds to recognize the escape platform in the tank before being released into the water on the first day. Then, each rat was released to the farthest point away from the platform and observed while the rat was trying to find the platform within 90 seconds. The rats, which could not find the platform, were guided to the platform with the help from behind and left on the platform for 10 seconds and then taken back to the cage. Each rat was released into the water from a different quarter with 30 minutes between the experiments. During the experiments, the duration of the rats on the escape platform was recorded by a digital chronometer. For evaluation, the longevities of rats stay on the escape platform were compared.

Probe trial test:

It was conducted 24 hours after the five-day test. In this test, the platform was taken out from the tank, and the subjects were floated on it. Naturally rats did more searching in the quarter of the tank where the platform had been previously. This period refers to the consolidation of memory. The longevities of swimming of the rats in the quarter part of the area within the range of the old platform were recorded. The percentage of the duration spent in the target quadrant by groups was calculated and compared.

Statistical Evaluation

In this study, statistical analyses were performed using the NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) package. In the evaluation of the data, descriptive statistical methods (mean, standard deviation) as well as the repeated measures analysis of variance in multiple groups, the Newman-Keuls multiple comparison test in subgroup comparisons, and one-way analysis of variance in intergroup comparisons were used. The results were evaluated at the level of statistical significance of $p<0.05$.

RESULTS

Body weight

The mean body weights of the rats at the beginning of the study were 45.75±1.28 g for the control, 45.50±1.30 g for the high-, and 45.88±1.12 g for the low-dose groups.. No statistically significant differences were found among the weights of the rats at the beginning of the study ($p=0.829$). The final mean weights of the control (118.13±1.8 g), high (118.5±1.51 g), and the low-dose (118.63±1.68 g) groups were as indicated without any statistically significant differences among the groups ($p=0.735$). The differences between the first and last measurements of the mean body weights were 72.38±2.44 g in the control; 72.50±2.61 g in the high-, and 72.75±2.34 g in the low-dose groups, without any significant differences among groups ($p=0.955$).

Morris water maze learning performance

No statistically significant difference was observed between the mean scores measured on the 1st, 2nd, 3rd, 4th and 5th test days in all three groups ($p>0.05$) (Table 1). There were statistically significant differences between the mean durations of stay on the platform on the 1st, 2nd, 3rd, 4th and 5th days for the high-, low-dose, and control groups (for each

p=0.0001). For all groups, the mean durations of stay on the platform on the fifth day were significantly shorter compared to the other days. The p-values of the mean durations of staying on the platform on the test days for the groups are presented in Table 2.

Probe trial test:

Data from the probe trial, which measures how well the animals had learned and consolidated the platform location during the 5 days of training, showed that there was no significant difference between the groups (p=0.853) (Table 3).

Table 1. Durations of finding the platform by days for each group.

	Control Group	Low-Dose Group	High-Dose Group	p
1st test day	35.38±0.79	34.81±1.46	34.86±0.92	0.534
2nd test day	23.44±1.10	22.44±1.17	22.61±1.10	0.188
3rd test day	19.65±2.11	19.21±1.72	19.21±1.19	0.842
4th test day	17.00±1.34	17.19±1.13	16.71±1.38	0.762
5th test day	14.74±0.51	15.20±0.88	15.05±0.72	0.438
p	0.0001	0.0001	0.0001	

Table 2. Multiple comparison test results of the durations of finding the platform by days for each group.

Newman-Keusl Multiple Comparison Test	Control Group	Low-Dose Group	High-Dose Group
1st day / 2nd day	0.0001	0.0001	0.0001
1st day / 3rd day	0.0001	0.0001	0.0001
1st day / 4th day	0.0001	0.0001	0.0001
1st day / 5th day	0.0001	0.0001	0.0001
2nd day / 3rd day	0.001	0.001	0.002
2nd day / 4th day	0.0001	0.0001	0.0001
2nd day / 5th day	0.0001	0.0001	0.0001
3rd day / 4th day	0.011	0.002	0.0001
3rd day / 5th day	0.0001	0.0001	0.0001
4th day / 5th day	0.003	0.0001	0.001

Table 3. Comparison of the Percentage of the Duration Spent in the Target Quadrant by groups.

	Control Group	Low-Dose Group	High-Dose Group	p
Percentage of the Duration Spent in the Target Quadrant	31.00±13.53	34.15±10.77	31.85±9.95	0.853

DISCUSSION

This study was conducted to elucidate the effect of CoQ10 on learning function at a young age. Coenzyme Q10 was used in the treatment of oxidative damage and impairments resulting from inadequate cellular energy metabolism. Coenzyme Q10 is a supplemental factor for impaired energy metabolism and is therefore considered suitable for use in the treatment of cardiac, neurologic, oncologic and immunologic diseases [5]. Coenzyme Q10 exerts positive effects on the memory and learning functions; however, studies reporting these data were conducted to evaluate learning functions in adults and postmenopausal women [6,8]. As a result of the recovery of the mitochondrial electron transport system due to CoQ10 replacement cognitive functions improved in experimental models of Alzheimer's disease and Parkinson's disease [9,10].

Reduced estrogen levels have been shown to decrease mitochondrial functions in postmenopausal women due to oxidative stress, and as a result, cognitive functioning declines [6]. The administration of CoQ10 at a prophylactic dose of 10 mg/kg was observed to protect neurons against traumatic brain injury, cerebral ischemia, tissue ischemia-reperfusion injury and spinal cord trauma [11-13]. In another study, it was observed that CoQ10 administration for 3 weeks did not prevent neural damage after focal or global cerebral ischemia [14]. CoQ10 administration (0.7 mg/kg/day) to rats for 6 months was observed to delay the detrimental effects of aging on the brain [15]. In vitro studies have shown that CoQ10 usage at a concentration of 6.25 μM prevents oxidative stress and neurotoxicity [16]. The administration of 10 mg/kg CoQ10 to rats with their diet for one month showed a significant reduction in protein carbonyl formation in the brain in a patient with Alzheimer's disease [17]. The components of the electron transport chain in the inner mitochondrial membrane regulate redox reactions; therefore, adenosine triphosphate (ATP) is synthesized from adenosine diphosphate (ADP) and free phosphates. The levels of enzymes of the mitochondrial electron transport chain in the brain namely cytochrome c reductase, succinate dehydrogenase

and cytochrome c oxidase decreased in mice ovarectomized to create a menopausal model [6]. In this study, it was observed that CoQ10 replacement repaired enzyme activity. The impairment in the electron transport chain resulting from this hormone deficiency in rats induces formation of free radicals and increase in oxidative stress, both of which distort the integrity of the mitochondria [6,18]. This causes decline in learning consciousness functions. The decline in postmenopausal learning functions is considered to result from this mechanism.

Coenzyme Q10 reduces oxidative stress by ensuring electron transport from Complex I to Complex III, and it also reduces the damage in the electron transport chain. Therefore, this molecular pairs the damage to learning functions [18].

In our study, CoQ10 replacement therapy was observed to have no significant effect on learning and memory functions in healthy young rats. In a study conducted by Shetty et al. [5], administration of a low dose of CoQ10 (96 mg/kg/day) as a replacement treatment to an aged mice for 16 weeks did not have a significant effect on learning functions, while high dose CoQ10 (457 mg/kg/day) replacement treatment for the same period was reported to have a positive effect on age-related learning functions. When tissue analysis was performed in the same study, the high-dose replacement treatment was observed to decrease protein oxidation in the mitochondria. That study also reported that high-dose CoQ10 replacement had a negative effect on hearing function in healthy young mice and that long-term replacement treatment had negative effects on brain functions and learning; therefore, initiating the replacement treatment in older animals was more suitable [5].

The age-related decline in hippocampal and cortical functions in mice and rats was evaluated in previous studies using the MWM test [7,19]. In a study conducted by Sumien et al. [20], long-term administration of low-dose CoQ10 was observed to cause significant changes in the conscious functions in aged mice. It was also observed that high-dose CoQ10 treatment in aged mice caused an exaggerated response in some cognitive functions and damaged hearing functions [20].

It was reported that short-term administration of high-dose CoQ10 replacement in middle-aged (18-month-old) mice did not have much of an effect on the increase in sportive activities, anti-aging and psychomotor functions [21].

Additionally, administration of high-dose CoQ10 replacement therapy in this group of young mice (4-month-old) did not have a significant effect on psychomotor functions [22].

Furthermore, in studies of rats and mice, long-term CoQ10 treatment in adulthood was observed to have no effect on their lifespan [23]. Our results did not show any significant effect of CoQ10 supplementation on body weight. Many reports in the literature have described the therapeutic benefit of CoQ10 supplementation in glycemic control and insulin resistance [24]. In a previous study, it was reported that CoQ10 supplementation did not affect weight gain in rats [25]. Our results are in accordance with this study.

According to the results of studies previously conducted, high-dose CoQ10 replacement is beneficial in repairing the neurocognitive functions impaired due to oxidative stress and disorders of consciousness resulting from age-derived mitochondrial damage. However, our study was conducted with a population of young rats. Both high-, and low-dose treatments were insignificant regarding the evaluation of conscious function using the water maze test.

The reason for this is that the rats were young and completely healthy without being exposed to oxidative stress. This shows that CoQ10 administration in young and healthy individuals has no effect on learning function. Furthermore, the detrimental effects of long-term high-dose CoQ10 administration in young mice have been mentioned in the literature. No side effects were observed in our study, presumably due to relatively shorter treatment period.

This is the first study that investigated the effects of CoQ10 administration on the performance of learning and memory in a young population which was the strength and novelty of our study. However, the primary weakness of our study was its small sample size.

CONCLUSION

In our study, high-, and low-dose CoQ10 administration during childhood does not have a significant effect on learning and memory functions. Our study results suggested that CoQ10 administration does not exert a beneficial effect in young and healthy rats with regard to learning and memory performance.

This study was presented as an oral presentation in 60. Turkish National Pediatrics Congress, 2016.

REFERENCES

1. Ernster L, Dallner G. Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function. Biochim Biophys Acta. 1995;1271:195-204. https://doi.org/10.1016/0925-4439(95)00028-3
2. Overvad K, Diamant B, Holm L, Holmer G, Mortensen SA, Stender S. Coenzyme Q10 in health and disease. Eur J Clin Nutr. 1999;53:764-70. Review. https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1600880
3. Ames BN. Micronutrients prevent cancer and delay aging. Toxicol Lett. 1998;28:5-18. Review. https://doi.org/10.1016/S0378-4274(98)00269-0
4. Dhanasekaran M, Ren J. The emerging role of coenzyme Q-10 in aging, neuro degeneration, cardiovascular disease, cancer and diabetes mellitus. Curr Neurovasc Res. 2005;2:447-59. Review. https://doi.org/10.2174/156720205774962656
5. Shetty RA, Forster MJ, Sumien N. Coenzyme Q (10) supplementation reverses age-related impairments in spatial learning and lowers protein oxidation. Age. 2013;35:1821-34. https://doi.org/10.1007/s11357-012-9484-9
6. Sandhir R, Sethi N, Aggarwal A, Khera A. Coenzyme Q10 treatment ameliorates cognitive deficits by modulating mitochondrial functions in surgically induced menopause. Neurochem Int. 2014;74:16-23. https://doi.org/10.1016/j.neuint.2014.04.011
7. Morris R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. J Neurosci Methods. 1984;11:47-60. https://doi.org/10.1016/0165-0270(84)90007-4
8. Shetty RA, Ikonne US, Forster MJ, Sumien N. Coenzyme Q10 and α-tocopherol reversed age-associated functional impairments in mice. Exp Gerontol. 2014;58:208-18. https://doi.org/10.1016/j.exger.2014.08.007
9. Dumont M, Kipiani K, Yu F, Wille E, Katz M, Calingasan NY, et al. Coenzyme Q10 decreases amyloid pathology and improves behavior in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2011;27:211-23. https://doi.org/10.3233/JAD-2011-110209
10. Mischley LK, Allen J, Bradley R. Coenzyme Q10 deficiency in patients with Parkinson's disease. J Neurol Sci. 2012;318:72-5. https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.03.023
11. Kalayci M, Unal MM, Gul S, Acikgoz S, Kandemir N, Hanci V, et al: Effect of Coenzyme Q10 on ischemia and neuronal damage in an experimental traumatic brain-injury model in rats. BMC Neurosci. 2011;12:75. https://doi.org/10.1186/1471-2202-12-75
12. Ostrowski RP. Effect of coenzyme Q10 (CoQ10) on superoxide dismutase activity in ET-1 and ET-3 experimental models of cerebral ischemia in the rat. Folia Neuropathol. 1999;37:247-51.
13. Kerimoglu A, Pasaoglu O, Kanbak G, Hanci V, Ozdemir F, Atasoy MA. Efficiency of Coenzyme Q (10) at experimental spinal cord injury. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2007;13:85-93.
14. Li H, Klein G, Sun P, Buchan AM. CoQ10 fails to protect brain against focal and global ischemia in rats. Brain Res. 2000;877:7-11. https://doi.org/10.1016/S0006-8993(00)02609-3
15. Ochoa JJ, Pamplona R, Ramirez-Tortosa MC, Granados-Principal S, Perez-Lopez P, Naudí A, et al. Age-related changes in brain mitochondrial DNA deletion and oxidative stress are differentially modulated by dietary fat type and coenzyme Q 10. Free Radic Biol Med. 2011;50:1053-64. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.02.004
16. Quinn J, Suh J, Moore MM, Kaye J, Frei B. Antioxidants in Alzheimer's disease- vitamin C delivery to a demanding brain. J Alzheimers Dis. 2003;5:309-13. https://doi.org/10.3233/JAD-2003-5406
17. Wadsworth TL, Bishop JA, Pappu AS, Woltjer RL, Quinn JF. Evaluation of coenzyme Q as an antioxidant strategy for Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2008;14:225-34. https://doi.org/10.3233/JAD-2008-14210
18. Su Y, Sun H, Fang J, Hu G, Xiao M. Brain mitochondrial dysfunction in ovariectomized mice injected with D-galactose. Neurochem Res. 2010;35:399-404. https://doi.org/10.1007/s11064-009-0068-8
19. Brandeis R, Brandys Y, Yehuda S. The use of the Morris water maze in the study of memory and learning. Int J Neurosci. 1989;48:29-69. https://doi.org/10.3109/00207458909002151
20. Sumien N, Sims MN, Taylor HJ, Forster MJ. Profiling psychomotor and cognitive aging in four-way cross mice. Age. 2006;28:265-82. https://doi.org/10.1007/s11357-006-9015-7
21. Kolb B, Sutherland RJ, Whishaw IQ. A comparison of the contributions of the frontal and parietal association cortex to spatial localization in rats. Behav Neurosci. 1983;97:13-27. https://doi.org/10.1037/0735-7044.97.1.13
22. Gage FH, Dunnett SB, Bjorklund A. Spatial learning and motor deficits in aged rats. Neurobiol Aging. 1984;5:43-8. https://doi.org/10.1016/0197-4580(84)90084-8
23. Sohal RS, Kamzalov S, Sumien N, Ferguson M, Rebrin I, Heinrich KR, et al. Effect of coenzyme Q10 intake on endogenous coenzyme Q content, mitochondrial electron transport chain, antioxidative defenses, and life span of mice. Free Radic Biol Med. 2006;40:480-7. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2005.08.037
24. Singh RB, Niaz MA, Rastogi SS, Shukla PK, Thaku AS. Effect of hydrosoluble CoQ10 on blood pressure and insulin resistance in hypertensive patients with coronary artery disease. J Hum Hypertens. 1999;13:203-8. https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1000778
25. Lazourgui MA, El-Aoufi S, Labsi M, Maouche B. Coenzyme Q10 supplementation prevents iron overload while improving glycaemic control and antioxidant protection in insulin-resistant psammomysobesus. Biol Trace Elem Res. 2016;173:108-15. https://doi.org/10.1007/s12011-016-0617-3

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2018;8(3):223-228
doi:10.5222/buchd.2018.32931

Araştırma

Adolesan gastroözofageal reflü hastalığında anksiyete bozukluğu ve beslenme alışkanlıkları

Anxiety disorder and eating habits in adolescents with gastroesophageal reflux disease

Ömer ÖZBEYLER[1], Kayı ELİAÇIK[1], Özlem ÜZÜM[1], Ali KANIK[2], Yeliz ÇAĞAN APPAK[3], Miray KARAKOYUN[4], Dilek ORBATU[1], Gonca ENGİN ÖZYURT[5], Nurullah BOLAT[6], Maşallah BARAN[7]

[1]Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İzmir
[2]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir
[3]Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Gastroenteroloji Kliniği, İzmir
[4]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Gastroenteroloji Kliniği, İzmir
[5]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Çocuk ve Adolesan Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir
[6]Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı, Çanakkale, İzmir
[7]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir

ÖZ

Amaç: Gastroözofageal reflü hastalığı tanısı alan adolesanlarda beslenme davranışları sorgulanarak beslenme ve reflü arasındaki ilişkiyi ve bununla birlikte gastroözofageal reflü hastalığı ile anksiyete arasındaki etkileşimi değerlendirmek amaçlanmıştır.
Yöntem: Çalışmamıza Çocuk Gastroenteroloji Polikliniğinde gastroözofageal reflü hastalığı tanısı almış ve henüz tedavi başlanmamış 12-18 yaş arasındaki hastalar dahil edildi. Benzer yaş aralığında üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle başvuran hastalar kontrol grubu olarak alındı. Beslenme ve reflü arasında ilişki Adolesan Beslenme Alışkanlıklarını Kontrol Listesi ile gastroözofageal reflü hastalığı ve anksiyete arasındaki ilişki Çocuklarda Anksiyete Bozukluklarını Tarama Ölçeği kullanılarak değerlendirildi.
Bulgular: Yetmiş gastroözofageal reflü hastalığı olan adolesan ve 67 kontrol olgusu çalışmaya dahil edildi. Her iki grup arasında hem beslenme hem de anksiyete durumları değerlendirildiğinde anlamlı fark bulunmadı. Ancak her iki gruptaki olguların büyük çoğunluğunun kötü beslenme alışkanlığı olduğu ve genel anksiyete skorunun yüksek olduğu görüldü.
Sonuç: Adolesanlarda gastroözofageal reflü hastalığı ile anksiyete ve beslenme alışkanlıkları arasında ilişki saptanmadı. Bu sonuçlar, reflü hastalığının, psikosomatik olabilen karın ağrısı gibi diğer gastrointestinal yakınmalardan ayrılması gerektiğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, kötü beslenme alışkanlıkları, gastroözofageal reflü hastalığı olanlarda kantitatif olarak daha yüksek saptandı. Bu nedenle bu hasta popülasyonunda daha büyük bir örneklem büyüklüğü ile beslenme alışkanlıklarını araştıran ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar kelimeler: Adolesan, beslenme alışkanlıkları, anksiyete, gastroözofageal reflü

ABSTRACT

Objective: It was aimed to evaluate the relationship between eating habits and reflux by investigating eating habits in adolescent patients with gastroesophageal reflux disease, and also to assess the interplay between gastroesophageal reflux disease and anxiety.
Methods: We included patients between the ages of 12 and 18 diagnosed as gastroesophageal reflux disease in the pediatric gastroenterology outpatient clinic but who had not yet been treated. The control group consisted of age matched adolescents who applied for upper respiratory tract infection. The relationship between eating habits and reflux was assessed with Adolescent Nutrition Checklist, and relationship between gastroesophageal reflux disease and anxiety was assessed with Anxiety Disorder Screening Questionnaire.
Results: Seventy adolescents with reflux disease and 67 adolescents as the control group were included in the study. There was no significant difference between the groups regarding the eating habits and anxiety scores. However, it was seen that most of the patients in both groups. had poor eating habits and higher general anxiety score.
Conclusion: No relation was found between the gastroesophageal reflux disease, anxiety and eating habits in adolescents. These results suggested that reflux disease should be separated from other gastrointestinal complaints such as abdominal pain which may be psychosomatic. However, there was a quantitative increment in poor eating habits in those with gastroesophageal reflux disease. For this reason there is a need for further studies which investigate the eating habits with a larger sample size of this population.

Keywords: Adolescent, eating habits, anxiety, gastroesophageal reflux

Alındığı tarih: 10.05.2018
Kabul tarihi: 16.09.2018

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Kayı Eliaçık, Gaziler Cad. No:468, Yenişehir - 35110 - İzmir - Türkiye
e-mail: kayieliacik@gmail.com

Yazarların ORCİD bilgileri:

Ö.Ö. 0000-0001-7581-9756
K.E. 0000-0001-9529-9719
Ö.Ü. 0000-0003-3297-7476
A.K. 0000-0003-3304-0992
Y.Ç.A. 0000-0002-4330-9281
M.K. 0000-0002-6533-6256
D.O. 0000-0002-5716-2938
G.E.Ö. 0000-0002-0508-0594
N.B. 0000-0002-7646-6339
M.B. 0000-0003-3827-2039

GİRİŞ

Gastroözefageal reflü hastalığı (GÖRH) çocukluk döneminde her yaş grubunda farklı klinik bulgularla seyreden, yaşam kalitesini önemli ölçüde bozabilen ve beslenme alışkanlıklarının düzenlenmesini gerektiren bir hastalıktır [1]. Adolesanlarda yapılan çalışmalarda GÖRH düşündüren çeşitli semptomların prevalansı yüzde 1,8 ile 8,2 arasında değişmektedir [2]. Çocuklarda GÖRH prevalansı her geçen yıl artmaktadır ve bu artışta, tanı duyarlılığının artmasının, obezite oranının artmasının veya GÖRH'yi artıran diğer durumların etkisinin rolü net olarak bilinmemektedir [3].

Sağlığı geliştirmede etkin olan sağlıklı yaşam biçimine dair davranışlar adolesan dönemde öğrenilmekte ve kazanılmaktadır [4]. Adolesan dönemde ev dışında geçirilen zamanın artması; aile, okul, sosyal çevre ve davranışların değişmesi, beslenme alışkanlıkları ve gıdaya ulaşabilirliği etkileyerek hazır yemeklere yönlenmeye ve sağlıksız beslenmeye neden olmaktadır [5,6]. Ayrıca gelişen psikolojik nedenler yeme bozukluklarına neden olmaktadır [7]. Literatürde emosyonel sorunların da otonomik disregülasyona neden olabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır [8,9].

Bu bilgiler doğrultusunda, beslenme alışkanlıklarının yanında anksiyete bozukluğu varlığının GÖRH için risk faktörü olabileceği düşünülmüş; çalışmada GÖRH olan ergenlerin riskli beslenme alışkanlıkları ile anksiyete ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kesitsel-analitik şekilde planlanan bu çalışmaya Çocuk Gastroenteroloji Polikliniğine Mayıs-Kasım 2017 tarihleri arasında başvuran, Kuzey Amerika Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu ve Avrupa Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu [1]'nın kriterlerine göre GÖRH tanısı konulan henüz tedavi başlanmamış 12-18 yaş arasındaki hastalar dahil edildi. Kontrol grubu olarak üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle başvuran ve daha önce reflü ve gastrit tanı ya da tedavisi almamış, aynı yaş aralığındaki olgular alındı.

Hastaların demografik bilgileri, vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksleri (VKİ) ve boy, vücut ağırlığı, yaşa ve cinse göre SDS'leri kaydedildi [10]. VKİ değeri 95 persentilin üzerinde olanlar obez olarak değerlendirildi [11].

Hastaların beslenme davranışları, adolesan beslenme alışkanlıkları kontrol listesi (ABAKL) kullanılarak değerlendirildi. ABAKL, sağlıklı yeme davranışlarını ölçmek amacıyla geliştirilmiş 23 maddeden oluşan, sağlıklı beslenme için her doğru yanıta 1 puan verilen bir listedir. Arıkan ve ark. [12] tarafından 2012 yılında Adolesan Beslenme Alışkanlıkları Kontrol Listesinin Türk Adolesanlarına Uyarlanması yapılmıştır. Çalışmamızda, Türk adolesanlarına uyarlanan anket formu kullanılmıştır. Arıkan ve ark. [12] tarafından Türkçe uyarlaması yapılırken orijinalinde bulunan yirmi üç sorunun madde toplam puan bağıntıları belirlenerek madde toplam puan katsayısı 0,20'nin altında olan 4 madde listeden çıkarılmıştır. Son olarak, ABAKL, şeker tüketimi (4 madde), yağ alımı (6 madde), meyve-sebze tüketimi (6 madde), karbonhidrat, fast-food tüketimi (2 madde) ve genel diyet durumunu (1 madde) değerlendiren toplam 19 maddeden oluşmaktadır.

Anksiyete durumları çocuklarda anksiyete bozukluklarını tarama ölçeği (ÇABTÖ) kullanılarak belirlendi. ÇABTÖ çocuğun anksiyetesini değerlendiren çocuk formu 41 maddeden oluşmaktadır. Her madde, belirtinin şiddetine göre 0, 1 veya 2 puan alır. Toplam puan kesim noktası 25 olarak önerilmektedir ve bir anksiyete bozukluğu varlığına işaret edebileceği düşünülmektedir. ÇATÖ'nün Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması, Çakmakçı FK tarafından 2003 yılında yapılmıştır [13].

Çalışma için lokal etik kuruldan izin alınarak çalışmaya başlandı (03.05.2017, karar No: 29). Gönüllülerden ve ebeveynlerden ankete başlamadan önce sözlü ve yazılı onam alındı.

Ankette yer alan kategorik (nitel) değişkenlere ilişkin verilerin analizinde "ki-kare testi", ortalama, standart sapma, sayı ve yüzde kullanılmıştır. Sürekli nicel verilerin analizine geçmeden önce bu tür değişkenlere ait verilerin normal dağılımına uygun dağılım gösterip göstermedikleri ''Kolmogrov Simirnov

testi'' ile incelenmiştir. Verilerin normal dağılıma sahip olduğu varsayımı sağlandıktan sonra iki bağımsız gruba yönelik ortalamalarının karşılaştırmasında "student t testi'' kullanılmıştır. Parametreler arasında ilişkiyi değerlendirmek için Spearman ve Pearson korelasyon analizleri kullanıldı. Mevcut verilerin analizleri grup özelliklerine göre IBM SPSS 24 programı (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, IL, USA) aracılığı ile gerçekleştirildi. Tüm istatistiksel testlerde önemlilik düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 70 GÖRH olan adolesan ve kontrol grubu olarak 67 olgu dâhil edildi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı ve boy SDS ile VKİ karşılaştırıldığında hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1). İki grupta da kız olguların sayısı daha fazla idi. Hasta grubunda 6 (%8,71), kontrol grubunda ise 5 (%7,46) olguda VKİ persentil değerleri 95 persentilin üzerinde saptandı.

Gastroözofageal reflü hastalığı olan adolesanların daha kötü beslendiği ve anksiyete skorlarının kantitatif olarak daha yüksek olduğu görüldü. Ancak besin grupları açısından tek tek karşılaştırıldığında veya toplam beslenme skoru karşılaştırılmasında hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2). Örneğin, karbonhidrat tüketimini sorgulayan soru değerlendirildiğinde her iki gruptaki hastaların yaklaşık yarısı kek ve pasta gibi gıdaları sıklıkla yeme eğilimi gösteriyordu, ancak gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p=0.554).

Tüm olgular anksiyete skoru açısından değerlendirdiğinde, 91'inde (%66.4) ansiyete skoru 25 ve üzeri idi. Grupların skor ortalamaları değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Anksiyete varlığı durumu karşılaştırıldığında da iki grup arasında bir fark yoktu (Tablo 3).

Tablo 1. Grupların yaş ve cinsiyet dağılımları.

Parametre	Hasta (n=70)	Kontrol (n=67)	p değeri
Yaş ortalaması	15,25±1,39	15,35±1,55	0,681
Erkek (%)	18(25,7)	22(32,8)	0,359
Vücut ağırlığı±SDS	0,17±1,47	0,28±1,45	0,657
Boy±SDS	0,32±1,08	0,17±1,02	0,438
Vücut kitle indeksi	21,96±4,19	22,00±3,92	0,961

SDS: standart deviasyon skoru

Tablo 2. Besin türlerinin tüketiminin gruplar arasında karşılaştırılması.

Besin grubu (soru sayısı)	Hasta (n=70)	Kontrol (n=67)	p değeri
Şekerleme (4)	1,92±0,74	2,00±0,83	0,599
Meyve-sebze (6)	2,78±1,78	3,04±1,69	0,400
Genel diyet (1)	0,58±0,49	0,67±0,42	0,302
Yağ (6)	2,68±1,82	2,97±1,83	0,364
Fast-food (2)	1,11±0,62	1,11±0,61	0,962
Toplam skor (19)	9,20±3,23	9,83±3,52	0,273

Tablo 3. Anksiyete durumunun gruplar arasında karşılaştırılması.

Anksiyete skoru	Hasta (n=70)	Kontrol (n=67)	p değeri
Yüksek (≥25) (%)	49 (53,8)	42 (46,2)	0,365
Düşük (<25) (%)	21 (45,6)	25 (54,4)	
Skor ortalamaları	31,08	30,50	

TARTIŞMA

Çalışmamızda, adolesanlarda beslenme alışkanlıkları ve anksiyetenin, geçerlilik ve güvenilirliği yapılmış olan ölçeklerle araştırılması sonucunda ortaya çıkan bulgularda GÖRH'nin kötü beslenmeyle ve anksiyete varlığı ile doğrudan bir ilişkisi görülmedi.

Araştırmaya katılan olguların büyümeleri değerlendirildiğinde vücut ağırlığı ve boy SDS, vücut kitle indeksi bölümlerinde iki grup arasında fark saptanmadı. Bu sonuç bize adolesan yaş grubunda GÖRH'nın önemli bir büyüme geriliği yapacak kadar beslenmeyi bozmadığını düşündürmüştür. Ancak çalışmamız kesitsel olduğu için reflü hastalığının tedavisi sonrası beslenmenin pozitif yönde, bununla birlikte büyümenin de pozitif yönde etkilenip etkilenmediğini göstermemektedir. Literatürde kız olguların daha sık GÖRH tanısı aldığı görülmüş ve bunun nedeninin östrojenin kardiyoözofageal reflü basıncını

azaltmasına bağlı olabileceği bildirilmiştir [14]. Çalışmamızda da kızların yaklaşık üç kat fazla olduğu görülmektedir.

Çalışmada, beslenme alışkanlıkları için verilen yanıtlar incelendiğinde, iki grubunda sağlıksız beslenme alışkanlıklarına sahip oldukları belirlendi. Ülkemizden yapılan bir araştırma, adolesan yaş grubunun önemli ölçüde sağlıksız beslenme alışkanlıklarına sahip olduğunu ve bu açıdan önemli risk taşıdıklarını göstermiştir [15]. Bu anlamda okul temelli sağlıklı beslenme programlarının (sağlık beslenme eğitimleri, okul kantininde sağlıklı yiyeceklerin satılması vb.) bu sorunun çözümüne önemli katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Adolesan yeme davranışı bireysel ve çevresel faktörlerle şekillenmektedir. Bireysel faktörler bilişsel (tutum, yeğleme, bilgi düzeyi, değerler), davranışsal, biyolojik (genler, cinsiyet, yaş), demografik (gelir düzeyi) özellikleri ve yaşam tarzını içermektedir [16]. Türkiye'de Okul Çağı Çocuklarında Büyümenin İzlenmesi (TOÇBİ) Projesi Araştırması 2011 raporuna göre çocukların her gün taze sebze (%25,8) ve meyve (%31,1) tüketim sıklığının oldukça düşük düzeyde olduğu saptanmıştır. Her gün şeker, şekerleme, bar, gofret, çikolata vb. besinleri tüketenlerin %25,4, cips ve patlamış mısır tüketenlerin %19, simit ve poğaça tüketenlerin %15,9, hamburger, sosisli/sucuklu sandviç vb. fast food (ayaküstü beslenme) tarzı besinleri tüketenlerin ise %15,8 oranında olduğu belirlenmiştir [17]. Çalışmamızda, her iki gruptaki olguların yağlı, karbonhidratlı besinlere ve fast-food tarzı yiyeceklere meyilli oldukları saptandı. Hastanemiz polikliklerine başvuran hastaların genel olarak düşük sosyoekonomik seviyeye sahip ailelerden oluştukları bildirilmiştir [18]. Yapılan araştırmalar, düşük sosyoekonomik seviyelerdeki adolesanların daha fazla fast-food ve hazır gıda tüketim alışkanlığı olduğunu göstermiştir [19]. Çalışmamızda, hamur işi ve fast-food sorularına verilen yanıtlar, olguların çoğunun dışarıda yemek yerken bu tür gıdaları yeğlediğini düşündürmüştür.

Şekerleme ve benzeri gıdaları tüketme alışkanlığı açısından da bakıldığında iki grup arasında fark saptanmamakla birlikte, hastaların yarısının şekerleme türü gıda tükettiği görülmektedir. Sağlıklı beslenme için aşırı şeker tüketiminin azaltılması, günlük diyette toplam karbonhidrat alımı içinde basit şekerlerden gelen katkının %10'u geçmemesi sağlanmalıdır [20].

Karbonhidrat alımı ve GÖRH arasındaki ilişkiyi inceleyen bir araştırmada, obez ve GÖRH olan bireylerde düşük karbonhidratlı diyetin (20 g/gün) özofagusun asite maruz kalmasını ve GÖRH semptomlarını azalttığı bildirilmektedir [21]. Ancak çalışmamızda karbonhidrat tüketim eğilimini sorgulayan sorular değerlendirildiğinde, hasta ve kontrol grubu arasında fark saptanmamıştır. Ülkemizde yapılan araştırmalarda, adolesanların kantinden ve dışarıdan en sık tükettiği üç yiyecek sırasıyla çikolata, patates kızartması ve gevrek olarak saptanmıştır [22]. Çocukların bu tip besinleri yeğlemesinin nedeni fiyatlarının düşük olması nedeniyle kolay ulaşılabilmesi ve reklamlarda sık yer alarak aileleri almaya yönlendirmesi sayılabilir [23].

Yeterli ve dengeli beslenme için sağlıklı bireyler her gün en az iki öğün meyve ve iki öğün sebze tüketmelidir [24]. Literatürde çocuklar, adolesanlar veya erişkinlerde sebze meyve tüketimi ve reflü ilişkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda, sebze ve meyve tüketiminin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da her iki grupta da tüketimin az olduğu saptandı ve bu konuda eğitim verilmesinin gerekli olduğu düşünüldü.

Anksiyete bozukluğu değerlendirildiğinde, gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Olguların aynı sosyal çevreden gelmesi ve anketlerin hastane içerisinde yapılıyor olmasını bu sonucun nedenleri olarak düşünüldü. Literatür incelendiğinde gastrointestinal yakınmaların anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik patolojilerle ilişkisi dikkat çekicidir. Yapılan bir çalışmada, 8-17 yaş arası gastrointestinal yakınmaları olan 100 hasta ve ebeveynlerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, gastrointestinal yakınmaları olan grupta depresyon, fobi ve anksiyetenin belirgin oranda daha sık olduğu gözlenmiştir [25]. Gastrointestinal yakınmaları olan hastaların sağlıklı grupla karşılaştırıldığında psikososyal ve sosyal disfonksiyon açısından yüksek risk altında oldukları bulunmuştur. Adolesanda diğer psikosomatik yakınmalar örneğin gastrointestinal yakınmalardan özellikle karın ağrısı depresyon ve anksiyete ile eş tutulan

bir semptomdur [26,27]. Bu sonuç, GÖRH'nin psikosomatik bir durum olmadığını öncelikle organik nedenlerin değerlendirilmesi gerektiğini düşündürdü. Çalışmamızda, diğer psikososyal nedenleri ve aile yapısını değerlendiren ölçekler kullanılmamıştır, gelecekteki çalışmalarda beslenme alışkanlıkları, yaşam kalitesi, sosyal ve sanal yaşamın birlikte araştırıldığı prospektif çalışmalarla bu ilişki saptanabilir.

Çalışmada, olgu ve kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırma için beslenme alışkanlıkları ve anksiyete değerlendirmesinde adolesanların kendileri hakkında geri bildirime dayalı ölçeklerin kullanılmış olması kısıtlayıcı bir yöndür. Beslenme konusunda verdikleri yanıtlar kendi düşündükleri eğilimi göstermekte, doğrudan gözetim altında ne yediklerini saptayamamaktadır. Yine anksiyete ölçeği de özbildirime dayalı öznel maddelerden oluşmaktadır, tanı koydurucu özelliği yoktur. Diğer bir kısıtlayıcı yön ise örneklem büyüklüğünün görece yetersiz kalmasıdır. Daha fazla hasta sayısına sahip, reflü tanısı olan hastaların tedavi edilmesinden sonra anksiyetenin tekrar ölçüleceği, eğitim verildikten sonra beslenme alışkanlıklarındaki değişim izleneceği ileriye dönük çalışmalar gelecekteki hedefler olabilir.

Sonuç olarak, GÖRH olan grup ile kontrol grubu değerlendirildiğinde beslenme alışkanlıkları ve anksiyete arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum GÖRH'nin diğer psikosomatik gastrointestinal yakınmalar gibi anksiyete ile ilişkisininolmadığını ve bu tarama ölçeği ile belirgin sorunlu bir beslenme alışkanlığının eşlik etmediğini göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Lorenzo CD, Hassall E, Liptak G, ve ark. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) and North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN). J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009;49:498-47.
2. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood: a pediatric practice-based survey. Pediatric Practice Research Group. Arch Pediatr Adolesc Med. 2000;154:150. https://doi.org/10.1001/archpedi.154.2.150
3. Quitadamo P, Buonavolontà R, Miele E, ve ark. Total and abdominal obesity are risk factors for gastroesophageal reflux symptoms in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012;55:72. https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3182549c44
4. Turan T, Ceylan SS, Çetinkaya B, Altundağ S. Meslek lisesi öğrencilerinin obesite sıklığının ve beslenme alışkanlıklarının incelenmesi. TAF Preventive Medicine Bulletin. 2009;8:11.
5. Pekcan G. Adolesan dönemde beslenme. Klinik Çocuk Formu Dergisi. 2004;4:38-47.
6. Johansson L, Thelle DS, Solvoll K, Bjorneboe GE, Drevon CA. Healthy dietary habits in relation to social determinants and lifestyle factors. Br J Nutr. 1999;81:211-20. https://doi.org/10.1017/S0007114599000409
7. Güler Y, Gönener HD, Altay B, Gönener A. Adolesanlarda obezite ve hemşirelik bakımı. Fırat Sağlık Hiz Derg. 2009;4:165-81.
8. Santucci AK, Silk JS, Shaw DS, Gentzler A, Fox NA, Kovacs M. Vagal tone and temperament as predictors of emotion regulation strategies in young children. Dev Psychobiol. 2008;50:205-16. https://doi.org/10.1002/dev.20283
9. Kahle S, Miller JG, Lopez M, Hastings PD. Sympathetic recovery from anger is associated with emotion regulation. J Exp Child Psychol. 2016;142:359-71. https://doi.org/10.1016/j.jecp.2015.10.004
10. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:1-253.
11. About Child & Teen BMI. Centers for disease control and prevention. Available from: http://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/childrens_bmi/about_childrens_bmi.html
12. Arıkan İ, Aksu AE, Metintaş S, Kalyoncu C. Adolesan Beslenme Alışkanlıkları Kontrol Listesi'nin Türk adolesanlarına uyarlanması. TAF Prev Med Bull. 2012;11:49-56. https://doi.org/10.5455/pmb.20110914125525
13. Karaceylan Çakmakçı F. Çocuklarda anksiyete bozukluklarını tarama ölçeği geçerlik ve güvenirlik çalışması. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi, Kocaeli, 2004.
14. Kim YS, Kim N, Kim GH. Sex and gender differences in gastroesophageal reflux disease. J Neurogastroenterol Motil. 2016;22:575-88. https://doi.org/10.5056/jnm16138
15. Demirezen E, Coşansu G. Adolesan çağı öğrencilerde beslenme alışkanlıklarının değerlendirilmesi. STED. 2005;14: 174-8.
16. Story M, Kaphingst KM, Robinson-O'Brien R, Glanz K. Creating healthy food and eating environments: policy and environmental approaches. Annu Rev Public Health. 2008;29:253-72. https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.29.020907.090926
17. Türkiye'de Okul Çağı Çocuklarında Büyümenin İzlenmesi (TOÇBİ) Projesi Araştırma Raporu. Ankara 2011. Available from: http://beslenme.gov.tr/content/files/yayinlar/kitaplar/diger_kitaplar/tocbi_kitap.pdf
18. Eliaçık K, Bolat N, Koçyiğit C, Kanik A, Selkie E, Yilmaz H, et al. Internet addiction, sleep and health-related life quality among obese individuals: a comparison study of the growing problems in adolescent health. Eat Weight Disord. 2016;21:709-17. https://doi.org/10.1007/s40519-016-0327-z
19. Cook WK, Tseng W, Tam C, John I, Lui C. Ethnic-group socioeconomic status as an indicator of community-level disadvantage: a study of overweight/obesity in asian american adolescents. Soc Sci Med. 2017;184:15-22. https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2017.04.027
20. Diet, Nutrition and The Prevention of Chronic Diseases: Report of a Joint WHO/ FAO Expert Consultation. WHO

Technical Report Series, No. 916. Geneva: World Health Organization; 2003 (http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_916.pdf, accesses 27 Februrary 2018)
21. Festi D, Scaioli E, Baldi F, Vestito A, Pasqui F, Di Biase AR, et al. Body weight, life style, dietary habits and gastroeosophageal reflux disease. World J Gastroenterol. 2009;15:1690-701. https://doi.org/10.3748/wjg.15.1690
22. Sabbağ Ç. İlköğretim 5. Ve 6. sınıf öğrencilerine verilen beslenme eğitiminin, beslenme bilgi, tutum ve davranışlarına etkisinin değerlendirilmesi. Ankara Üniv. Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara 2009.
23. Mclure AC, Tanski SE, Diamond DG, Sargent JD, Adachi-Mejia AM, Li Z, et al. Receptivity to Television Fast-Food Restaurant Marketing and Obesity Among U.S. Youth. Am J Prev Med. 2013;45:560-8. https://doi.org/10.1016/j.amepre.2013.06.011
24. PBH, Produce for Better Health Foundation. Stateof plate: 2010 study on America'scon sumption of fruits and vegetables 2010.
25. Hommel KA, McGraw KL, Ammerman RT, ve ark. Gastrointestinal yakınmaları olan çocuk ve adolesanlarda psikososyal değerlendirme ve tedavi. J Clin Psychol Med Settings. 2010;17:159-66. https://doi.org/10.1007/s10880-010-9193-4
26. Eliacik K, Kanik A, Bolat N, ve ark. Anxiety, depression, suicidal ideation, and stressful life events in non-cardiac adolescent chest pain: a comparative study about the hidden part of the iceberg. Cardiol Young. 2017;27:1098-103. https://doi.org/10.1017/S1047951116002109
27. Gariepy G, Mckinnon B, Sentenac M, Eigar FJ. Validity and reliability of a brief symptom checklist to measure psychological health in school-aged children. Child Indicators Research. 2016;9:471-84. https://doi.org/10.1007/s12187-015-9326-2

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2018;8(3):229-234
doi:10.5222/buchd.2018.46872

Araştırma

Evaluation of patients admitted to the pediatric intensive care unit due to neurological problems

Çocuk yoğun bakım ünitesine nörolojik nedenlerle yatan hastaların değerlendirilmesi

Gürkan GÜRBÜZ[1], Rana İŞGÜDER[2], Gökhan CEYLAN[2], Hasan AĞIN[2], Aycan ÜNALP[1]

[1]S. B. Üniversitesi Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Bölümü, İzmir, Türkiye
[2]S. B. Üniversitesi Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Bölümü, İzmir, Türkiye

ABSTRACT

Objective: The principal objective of this study was to produce a profile of the patients hospitalized in the pediatric intensive care unit due to neurological problems and to identify the major etiologies most commonly leading to mortality.
Methods: We detected that 293 of 2843 patients hospitalized in our hospital's pediatric intensive care unit over the 3-year period between 2011 and 2013 were admitted for neurological reasons Patients' etiologies, comorbidities, and dates of admission to the pediatric intensive care unit and of discharge were evaluated.
Results: The most frequently seen neurological morbidity was convulsion in 39% (n=114) of the cases. Neurological problems were the sole cause of admission in 186 (63.7%) cases, while 106 (36.3%) patients had a comorbid condition in addition to neurological problems. The most common of these comorbidities was infection in 68.8% (n=73) of the cases. One hundred and sixteen (39.7%) patients were discharged in a healthy condition, while abnormal neurological findings were present in 131 (44.9%) patients. While 28 (9.6%) patients exited during admission. Respiratory problems were the most common cause of death. Mortality, and hospitalization rates in patients under 3 years of age were found to be higher when they are compared with other groups. They are an important cause of admissions to the particularly pediatric intensive care unit and of mortality.
Conclusion: Neurological problems constitute a significant group in admissions in pediatric intensive care. They constitute an important cause of admission into the pediatric intensive care unit and of mortality, particularly children under 3 years of age. Effective treatment of infections may reduce mortality rates.

Keywords: Mortality, neurology, pediatric intensive care unit

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın temel amacı, çocuk yoğun bakım ünitesine nörolojik nedenlerle yatan hastaların profilinin çıkarılması ve mortaliteye neden olan başlıca etiolojik faktörlerin tanımlanmasıdır.
Yöntem: Çocuk yoğun bakım ünitesine 2011 ve 2013 yılları arasındaki üç yıllık süreçte yatırılan 2843 hastanın 293 tanesinin nörolojik nedenlerle yattığı saptandı ve çalışmaya dahil edildi. Hastalar etiyoloji, ko-morbidite ve yatış süreleri açısından değerlendirildi.
Bulgular: En sık görülen morbidite nedeni %39 (n=114) ile konvülziyonlar olarak saptandı. Yüz seksen altı (%63,7) hastanın yatış nedeni nörolojik nedenlerken, 106 (%36,3) hastada ko-morbid hastalığı mevcuttu. En sık görülen ko-morbidite enfeksiyonlardı (%68,8, n=73). Yüz onaltı (%39,7) hasta şifa ile taburcu edilirken, 131 hastanın taburculukta anormal nörolojik bulguları mevcuttu. Hastaların 28'i (%9,6) yatış sırasında ölmüş, en sık ölüm nedeni solunum sorunları olduğu görülmüştür. Üç yaşın altında yoğun bakıma yatırılan hastaları diğerlerine göre mortalite oranının daha yüksek olduğu saptandı.
Sonuç: Nörolojik sorunlar, çocuk yoğun bakım ünitesine yatışların önemli bir grubudur. Özellikle 3 yaş altındaki çocuklar, yoğun bakım ünitesine yatışların ve mortalitenin önemli bölümünü oluşturur. Enfeksiyonların etkin tedavisi mortalite oranlarını azaltabilir.

Anahtar kelimeler: Mortalite, nöroloji, çocuk yoğun bakım ünitesi

Alındığı tarih: 17.07.2018
Kabul tarihi: 30.09.2018

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Gürkan Gürbüz, Cengiz Gökçek Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, Şehitkamil - 27090 - Gaziantep
e-mail: drgurkangurbuz@hotmail.com

Yazarların ORCİD bilgileri:

G.G. 0000-0001-6640-636X
A.Ü. 0000-0002-3611-5059

INTRODUCTION

In the new era, pediatric intensive care units in developed countries are specializing as neurological, cardiological or nephrological intensive care units. The aim of this specialization is to provide better care for patients and to prevent discharge with sequelae. Pediatric neurology intensive care is a branch developing out of pediatric intensive care and pediatric neurology. While statistical studies have investigated pediatric intensive care epidemiology and outcomes at discharge in developed countries, the situation in developing countries such as Turkey is still unclear. Although there is still no center with a pediatric neurology intensive care unit in Turkey, knowing mortality and morbidity rates of the patients with neurological problems in pediatric intensive care units, will reveal requirements in this area. These findings also serve as a guide in terms of preventing existing diseases.

The purpose of this study was to examine the reasons for admission and prognoses of patients admitted between 2011-2013. due to neurological causes to the pediatric intensive care unit of Dr. Behçet Uz Children's Diseases and Surgery Training and Research Hospital Izmir, Turkey, The principal objective was to produce a profile of patients admitted to the pediatric intensive care unit due to neurological problems and to identify the factors most commonly leading to mortality.

MATERIAL and METHODS

We enrolled 293 patients among 2843 patients hospitalized in our hospital's pediatric intensive care unit for neurological indications over the 3-year period between 2011 and 2013. Ethics Committee approval was obtained from our tertiary hospital (Date: 22.11.2012, No: 2012/46), and the study was executed abiding by the Declaration of Helsinki. Patients' ages were calculated based on age at the time of hospital admissions. Disease etiologies, comorbidities, and dates of admission to the pediatric intensive care unit and of discharge, diagnoses at discharge were based on data in patients' hospital files. Magnetic resonance examinations (MRI) were performed at radiology department in our hospital and assessed by radiologists. The mortality rate was calculated as the proportion of patients dying from neurological causes to total number of deaths in the pediatric intensive care unit during the study period. Patients with both primary neurological problems (such as status epilepticus, complex febrile convulsion and Guillain-Barré syndrome) and patients with primary neurological diseases who were admitted to intensive care unit with a secondary cause (such as urosepsis or pneumonia) were included in the study.

Prevalence rates obtained were expressed as percentages, median and mean values. Fischer's exact test and relative risk were used to calculate factors capable of causing mortality. The chi- square test was used in the analysis of categorical data, and p values <0.05 were regarded as significant.

RESULTS

A total of 2843 patients were admitted to the pediatric intensive care unit within 3-year study period between 2011 and 2013. Acute or chronic neurological problems were present in 293 of these patients. Eighty-nine (30.5%) patients with neurological problems were hospitalized in the pediatric intensive care unit in 2011, 99 (33.9%) in 2012, and 104 (35.6) in 2013.

Of the patients with neurological problems, 58.4% (n=170) of them were male and 41.6% (n=122) of them were female. The patients aged <1 (n=129; 37.3%), 1-3 (n=56; 19%), and >3 (n=127; 43.5%) years and 127 (43.5%) were aged over 3. The median age of the patients was 5.6 years.

Mean duration of stay in the pediatric intensive care unit (PICU) was 10.2 days, while the patients also remained in PICU for 24 (12.7%) 48 (47.3%), and >48 (40.1%) hours.

The most common etiological cause was convulsion in 39% (n=114) of cases. Of the subjects with convulsion, 58.9% experienced generalized seizures, and 67.5% (n=75) exhibited status epilepticus. The second most common etiology was cerebral palsy in 32.5% (n=95) of the patients (Table 1).

One-hundred and eighty-six patients (63.7%) had only neurological problems, while 106 (36.3%) patients had a comorbid condition in addition to neurological

Table 1. Patients' etiological profile.

Etiology	No.	%
Convulsion	114	39
Cerebral palsy	95	32.5
Neurometabolic disease	37	12.7
CNS infection	17	5.8
Neuromuscular disease	9	3.1
Impaired consciousness	6	2.1
Neurocutaneous disease	3	1
SOIL	3	1
Stroke	2	0.7
Intracranial haemorrhagie	2	0.7
Other	4	1.4
TOTAL	292	100

CNS: Central nervus system
SOIL: Space occuping intracranial lesions

problems such as pneumonia, urinary system infection or hematological problems. The most common of these comorbidities was infection (68.8%; n=73), electrolyte imbalance (16.9%; n=18), hematological (10.3%, n=11) and endocrinological problems (3.7%; n=4).

Eighty-two percent of the patients in whom convulsion was the only reason for admission, were discharged without sequealea. Patients who were admitted only with convulsion without any co-morbidity had significantly more improved prognosis (p=0.003).

The median hospital stay was 14 days (min: 24 hours, max: 325 day). Length of stay exceeded 48 hours in 40.1% (n=117) of the patients and total length of hospitalization was longer than 4 weeks in 11.3% (n=33) of the patients.

MRI of the brain was performed in 276 (94.1%) patients, and 137 (46.9%) of them had normal MRI findings. The most common pathological finding in cranial MRI was cerebral atrophy in 47 (16.1%) followed by gliotic changes in 23 (7.9%) patients,

Table 2. Causes of mortality profile.

Cause of mortality	No.	%
Respiratory problem	14	50
Cardiac problem	5	17.8
Multiorgan failure	9	32.1
TOTAL	28	100

One hundred and sixteen (39.7%) patients were discharged in a healthy condition, while abnormal neurological findings were present in 131 (44.9%) patients. Twenty-eight (9.6%) patients exited. Respiratory problems were the most common cause of death, being observed in 14 (50%) cases (Table 2).

Status epilepticus manifested in 75 (25.7%) patients, 9 of whom died. Although a high proportional relationship was determined between status epilepticus and mortality, this was not statistically significant (p=0.09).

Sixty-three of 165 patients aged under 3 years were discharged in a healthy condition, while 22 (34.9%) patients died. This correlation between age group and mortality was statistically significant (p=0.02) (Table 3).

DISCUSSION

In the era of rapid growth in technology and therapeutic options aimed at preventing brain damage, there is a rising interest in treatment options and approaches under intensive care conditions for neurological diseases. However, same strategic approach for pediatric neurological diseases is as yet unclear. The aim of this study was to emphasize that neurological diseases constitute a significant proportion of

Table 3. Status at discharge by age groups.

Age group	Cured	Sequel	Died	Referred to other hospital	Discharged of own volition	Total
<3 Years	63	65	22	7	8	165
>3 Years	53	66	6	2	0	127
TOTAL	116	131	28	9	8	292

admissions to the pediatric intensive care units and to highlight the importance of joint investigation in terms of additional diseases.

Neurological problems were determined in 293 (10%) of the 2843 patients admitted to the pediatric intensive care unit during the period between 2011, and 2013. Different figures have been reported in other studies. Poyrazoğlu et al. [1] reported that patients with neurological problems constituted 16.6% of all patients, while Adudu et al. [2] cited this figure as 16.7 percent .

The most common neurological condition was convulsion in 39% (n=111) of the cases, and 67.5% (n=75) of them were evaluated as status epilepticus. Convulsion was also the most common cause identified in Bell et al.'s [3] study, in 19% of their cases. Our study data are compatible with reports from Eurasia. However, figures from Sub-Saharan regions are very different, with head traumas and diseases commonly seen in developing countries, such as cerebral malaria and tetanus, being most frequently observed [2,4]. The second most common etiological cause in our study was cerebral palsy (n=95, 95.9%). This high level may be due to the inclusion in our study not only of children with acute neurological events, but also of children with chronic neurological diseases admitted to the pediatric intensive care unit due to secondary causes (such as pneumonia). Different etiological causes have been also determined in various regional studies [1-3].

Traumatic brain injury was observed among the most common etiology of admission to pediatric intensive care units in previous researches, but it was rare in our study. This may be due to the fact that patients with multiple trauma are not referred to pediatric intensive care unit of our hospital, because our centre is not a tertiary hospital in the fields of brain surgery and orthopedics.

Central nervous system infection was determined in 17 patients. Growth of Neisseria meningitis was determined in one patient and Streptococcus pneumoniae in another, while no agent was identified in the remaining cases. Herpes virus encephalitis was suspected with clinical findings in five cases, but no agent could be identified. Our study is compatible with similar studies, while infections with atypical agents for Turkey, such as malaria, were common in a study from Africa [2].

Neurological problems were not the sole indications for admissions to the pediatric intensive care unit, while 106 (36.3%) patients were admitted to PICUs due to a secondary condition developing from a background of neurological disease. The most common of these secondary diseases was infection, at 68.8% (n=73). The most prevalent infections were related to the airways. Respiratory tract infections due to both orthopedic and thoracic anomalies in patients with chronic neurological disease are known to be more frequent and more complex than those of infections in the normal community. As shown in the present study, these represented a significant part of morbidities requiring pediatric intensive unit care. Considering primary preventive measures such as passive and active immunization and respiratory physiotherapy, secondary protection such as antibiotherapy and bronchodilator therapy and tertiary prophylaxis such as respiratory physiotherapy may reduce pediatric intensive care unit admissions of patients with chronic neurological diseases [5-7].

Sixty-two (60%) patients with secondary disease additional to primary neurological disease were hospitalized for longer than four weeks. Although this was a higher hospitalization rate , it was not statistically significant (p=0.1). Various studies have reported that such high levels may be due to nosocomial infections developing in association with prolonged hospital stay [8-11].

At least one neuroimaging technique was applied to 276 (94.1%) patients. The most common pathological finding in cerebral imaging was cerebral atrophy in 47 (16.1%) patients. Cerebral atrophy emerging as the most common finding may be due to cerebral palsy, one of the most common etiological causes, being one of the most common MRI findings, and to its appearing as a non-specific finding in cases with undiagnosed neurometabolic disease. Apart from chronic central nervous system findings, acute cerebral events were observed including acute cerebral ischemia in 4, acute intracranial bleeding in 2, and cerebral edema in 3 patients. MR findings of

central nervous system were infection in 5, space occupying intracranial lesion in 3, and demyelinated areas in 2 patients. Acute events being identified in 19 out of 276 MRIs raised the question of whether MRI was being used unnecessarily in intensive care units. Despite the considerable advances in neuroimaging techniques in this age of technology, laboratory tests must not become more important than neurological examination. This is important in terms of both patient health and health policies [12].

The mortality rate in our study was 9.6% (n= 28) The most common cause of mortality was respiratory problems, identified in 14 (50%) patients. We think that infections being the most common secondary etiology during admission to the pediatric intensive care units of patients with neurological problems also led to respiratory problems occupying the predominant place in the etiology of mortality.

Nine (12%) of the 75 patients with a manifestation of status epilepticus died. Although there was a history of status epilepticus in the admission of nine of 28 patients who died within 3 years, the relation between status epilepticus and mortality was not statistically significant (p=0.09). In particular treatment-refractory status epilepticus appears to be closely associated with mortality, especially in the infants leading to metabolic acidosis and metabolic imbalance. In a study of childhood status epilepticus, Bargezar et al. [13] reported that mortality occurred in 13 (10%) of 132 patients interned in the pediatric intensive care unit with a diagnosis of status epilepticus. Vooturi [14] reported mortality in 24 (19%) of 126 patients with adult status epilepticus. Loddenkemper [15] reported a figure of 0.95% in a long-term study. Twenty-two (13.3%) of the 165 patients aged under 3 years died from various causes. This death rate under the age of 3 represents 78.5% of the total mortality rate. Patients under the age of 3 are at greater risk of mortality, and the association was statistically significant (p=0.02). The increased mortality rates may be due to neurometabolic diseases, respiratory tract infections, and chronic neurological disease appearing more commonly under the age of 3, and to ventilator-associated pneumonia that leads a more fetal course in that age group [16].

CONCLUSION

Neurological problems constitute a significant group in pediatric intensive care. They are among important reasons of admission to the pediatric intensive care units and of mortality, particularly in patients under 3 years of age. Effective treatment of infections can reduce mortality rates.

The authors have declared no conflict of interest.

Grant Support & Financial Disclosures
None

REFERENCES

1. Poyrazoğlu H, Dursun I, Güneş T, et al. Çocuk yoğun bakım ünitesine yatan olguların değerlendirilmesi ve sonuçları. Erciyes Tıp Dergisi (Erciyes Medical Journal) 2008;30:232-7.
2. Adudu OP, Ogunrin OA, Adudu OG. Morbidity and mortality patterns among neurological patients in the intensive care unit of a tertiary health facility. Ann Afr Med. 2007;6:174-9. https://doi.org/10.4103/1596-3519.55701
3. Bell MJ, Carpenter J, Alicia K. Au. Development of a pediatric neurocritical care service. Neurocrit Care 2009;10:4-10. https://doi.org/10.1007/s12028-008-9061-3
4. López Pisón J, Galván Manso M, Rubio Morales L, et al. Descriptive analysis of neurological disorders in the pediatric intensive care unit of a regional reference hospital. An Esp Pediatr. 2000;53:119-24. https://doi.org/10.1016/S1695-4033(00)77427-3
5. Wolff A, Griffin H, Flanigan M, et al. Development and evaluation of a community respiratory physiotherapy service for children with severe neurodisability. BMJ Open Quality 4.1 2015: u208552-w3411.
6. Lee HY, Cha YJ, Kim K. The effect of feedback respiratory training on pulmonary function of children with cerebral palsy: a randomized controlled preliminary report. Clin Rehabil, 2014;28:965-71. https://doi.org/10.1177/0269215513494876
7. Hutzler Y, Chacham A, Bergman U. Effects of a movement and swimming program on vital capacity and water orientation skills of children with serebral palsy. Dev Med Child Neurol. 1998;40:176-81. https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1998.tb15443.x
8. Auburtin B, Saizou C, Dauger S, Hartmann JF, Mercier JC, and Beaufils F. Les séjours prolongés en réanimatión pédiatrique. Analyse rétrospective de 100 séjours. Archives de Pédiatrie. 2001;8(2):158-65. https://doi.org/10.1016/S0929-693X(00)00178-0
9. Ruttimann UE, Pollack MM. Variability in duration of stay in pediatric intensive care units: A multi institutional study. J Pediatr. 1996;128:35-44. https://doi.org/10.1016/S0022-3476(96)70425-0
10. Marcin JP, Slonim AD, Pollack MM, Ruttimann UE. Long-stay patients in the pediatric intensive care unit. Crit Care Med. 2001;29:652-7. https://doi.org/10.1097/00003246-200103000-00035
11. Van der Heide P, Hassing MB, Gemke RJ. Characteristics

and outcome of long-stay patients in a paediatric intensive care unit: a case-control study. Acta Paediatr. 2004;93:1070-4.
https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2004.tb02720.x
12. Singhal NS, Josephson SA. A practical approach to neurologic evaluation in the intensive care unit. J Crit Care 2014;29:627-33.
https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.02.014
13. Barzegar M, Mahdavi M, Galegolab Behbehani A, Tabrizi A. Refractory convulsive status epilepticus in children: Etiology, associated risk factors and outcome. Iran J Child Neurol Autumn 2015;9:24-31.
14. Vooturi S, Jayalakshmi S, Sahu S, Mohandas S. Prognosis and predictors of outcome of refractory generalized convulsive status epilepticus in adults treated in neurointensivecare unit. Clin Neurol Neurosurg. 2014;126:7-10.
https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2014.07.038
15. Loddenkemper T, Syed TU, Ramgopal S, et al. Risk factors associated with death in in-hospital pediatric convulsive status epilepticus. PLoS One 2012;7:e47474.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047474
16. Hatachi T, Tachibana K, Takeuchi M. Incidences and influences of device-associated healthcare-associated infections in a pediatric intensive care unit in Japan: a retrospective surveillance study. J Intensive Care 2015;3:44.
https://doi.org/10.1186/s40560-015-0111-6

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2018;8(3):235-238
doi:10.5222/buchd.2018.48278

Olgu

Fetal ve postnatal dönemde rabdomiyom ve aritmi birlikteliği olan iki olgu

Two cases with rhabdomyomas and arrhythmias in fetal and postnatal period

Pınar DERVİŞOĞLU, Mustafa KÖSECİK

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Sakarya, Türkiye

ÖZ

Rabdomiyom çocukluk çağında görülen en sık primer kardiyak tümördür. Genellikle iyi huyludur. Kardiyak ileti sistemini etkiler ve aritmilere neden olabilir. Fetal ve postnatal yaşamda seyrek olarak büyük kitlelere bağlı hemodinamik etkileri görülebilmektedir. Burada 23 gestasyonel haftalık fetusta ve 2 aylık bebekte supraventriküler taşikardi ile birlikte olan rabdomiyom olgularını sunduk.

Anahtar kelimeler: Aritmi, fetus, infant, rabdomiyom

ABSTRACT

Rhabdomyoma is the most frequently seen primary cardiac tumor in childhood. It is usually benign. It affects the cardiac conduction system and may cause arrhythmia. In fetal and postnatal life, hemodynamic effects are rarely seen due to large masses. We present cases of rhabdomyoma associated with supraventricular tachycardia in a 23-gestational week-fetus and 2-month old infant.

Keywords: Arrhythmia, fetus, infant, rhabdomyoma

Alındığı tarih: 28.12.2017
Kabul tarihi: 09.04.2018

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Pınar Dervişoğlu, Adnan Menderes Caddesi Sakarya Üniversitesi Çocuk Kardiyoloji Polikliniği Sakarya - Türkiye
e-mail: pdervisoglu@hotmail.com

**Bu makalenin özeti 13-16 Nisan 2016 tarihinde Antalya'da gerçekleştirilen 15. Ulusal Pediatrik Kardiyoloji ve Kalp Cerrahisi Kongresi'nde poster olarak tarafımızdan sunulmuştur.*

Yazarların ORCİD bilgileri:

P.D. 0000-0001-5726-0362
M.K. 0000-0001-5499-8142

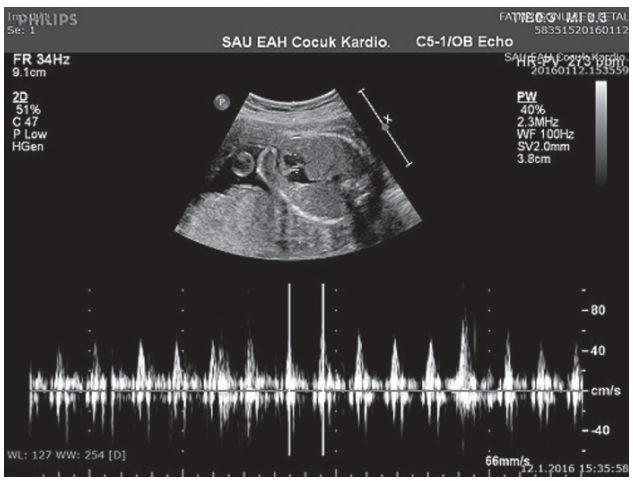
GİRİŞ

Primer kardiyak tümörler çocuk yaş grubunda oldukça nadir görülmektedir. En sık görülen tipi rabdomiyomdur. Kalbin herhangi bir yerinde görülebilmekle birlikte, sıklıkla sol ventrikül ve septuma yakın bölgelerde yerleşimlidir. Klinik, kitlenin yerine ve boyutuna göre değişir. Fetal ve postnatal yaşamda seyrek olarak büyük kitlelere bağlı hemodinamik obstrüksiyon ve buna bağlı kardiyak yetmezlik, fetal hidrops ve bradi-taşiaritmiler gelişebilir. Burada rabdomyomun supraventriküler taşikardi (SVT) ile birlikte görüldüğü 23 gestasyonel haftalık fetus ve 2 aylık erkek olgunun yer aldığı iki olgu sunulmuştur.

OLGU 1

Otuz iki yaşında primigravid olan hasta, 23. gebelik haftasında obstetrik takiplerinde intrakardiak kitle görülmesi üzerine tarafımıza yönlendirildi. Fetal ekokardiyografik incelemede sol ventrikül kavitesinin büyük kısmını dolduran, sol ventrikül çıkım yolunda (LVOT) ve mitral kapakta obstruksiyona neden olan 21x19x18 mm çapında hiperekojen kitle saptandı (Resim 1). Rabdomiyom olarak değerlendirildi. İnceleme sırasında 10-15 saniye süreli kendiliğinden sonlanan sık yinelemeli SVT atakları izlendi. Atak anında fetal kalp hızı 273/dk. idi (Resim 2). Maternal digitalizasyon önerildi. Takiplerinin düzenli olmadığı gebe 32. gestasyonel haftada yine polikliniğimize başvurdu. Fetal görüntülemede intrakardiyak kitlenin 38x35x30 mm boyutlarına kadar büyüdüğü görüldü. LVOT da ciddi obstrüksiyona neden olmuştu. Perikardiyal efüzyon mevcuttu. İnceleme sırasında SVT atağı izlenmedi. Öyküsünden 23. gebelik haftasında önerilen digoksin tedavisini kullanmadığı öğrenildi. Gebenin klinik takibi devam etmektedir.

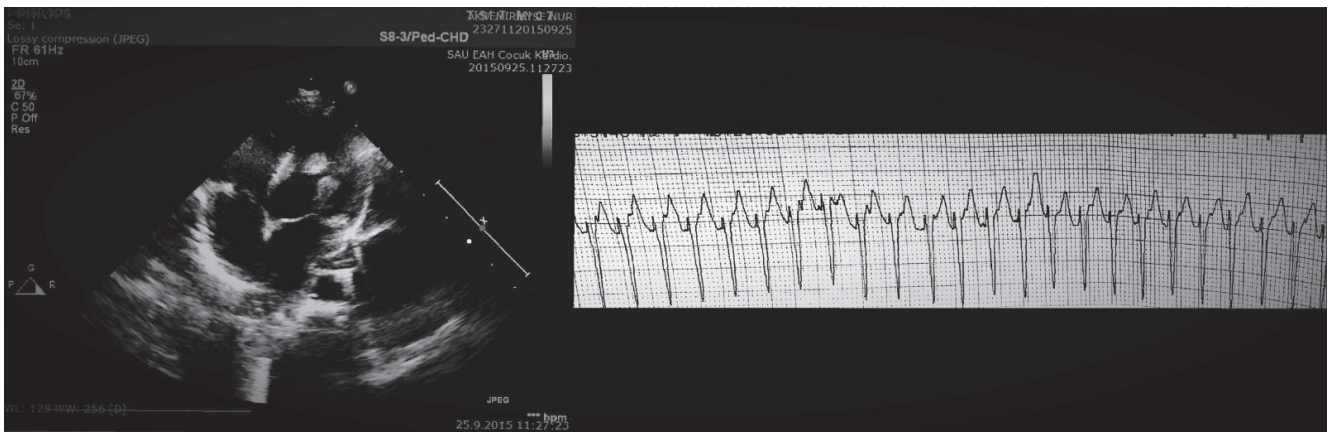
Resim 1. Fetal ekokardiyografide sol ventrikül kavitesinin büyük kısmını dolduran 21x19x18 mm çapında hiperekojen kitle görüldü.



Resim 2. Fetal ekokardiyografik pulse wave doppler incelemede düzenli 1:1 atrioventriküler ileti görüldü. Fetal kalp hızı 273/dak.

OLGU 2

İki aylık erkek hasta kalp hızında artış ve huzursuzluk yakınması ile acil polikliniğimize getirildi. Fizik muayenesinde; kalp hızı 240/dk., DSS 35/dk., TA 80/60 mmHg idi. Sistem bulguları doğaldı. Elektrokardiyografide dar QRS'li SVT atağı izlendi. Hastaya 0,1 mg/kg/doz adenozin yapıldı, normal sinüs ritminin elde edilememesi üzerine ikinci kez 0,2 mg/kg/doz adenozin uygulandı. Ritim normal sinüs ritmine döndü. Oral propranolol 3 mg/kg/g başlandı. Ekokardiyografik incelemede sol ventrikül içinde 9,5x5x6 mm ve 6x4,5x5 mm çaplarında iki adet hiperekojen kitleler saptandı (Resim 3). Düzgün sınırlı kitleler rabdomiyom olarak değerlendirildi. Hastanın genel durumu stabil seyretti, 24 saatlik ritm



Resim 3. Transtorasik ekokardiyografik incelemede sol ventrikül içinde 9,5x5x6 mm ve 6x4,5x5 mm çaplarında iki adet hiperekojen, düzgün sınırlı kitleler ve dar QRS supraventriküler taşikardi atağı izlendi.

holter monitorizasyonu normaldi. Oral propranolol tedavisi ile klinik takibe alındı. Üçer aylık aralıklarla yapılan ritim holter monitörizasyonu normaldi, yıllık izleminde SVT atağı olmadı, beta bloker tedavisi kesildi. Olgunun eşlik edebilecek tüberoskleroz açısından nörolojik muayene ve aralıklı kraniyal magnetik rezonans (MR) ile çocuk nörolojiden takibi devam etmektedir.

TARTIŞMA

Fetal kardiyak tümörler sıklıkla primer tümörlerdir ve yaklaşık 1/10.000 sıklıkta görülür [1,2]. Büyük çoğunluğu benigndir. Histolojik tipleri arasında en sık rabdomiyoma rastlanır, ardından teratom ve hemanjiom gelir [3]. Rabdomiyom uniform dansitededir ve myokardiyal dokudan daha yüksek ekojeniteye sahiptir [4]. Rabdomiyom tüberskleroza ya da beyin, böbrek, karaciğer gibi diğer organ bozukluklarına eşlik edebilir. Sınırlı sayıda olguyla yapılmış bir çalışmada, rabdomiyomun doğumdan yıllar sonra tedavisiz kaybolduğu saptanmıştır [5]. Günümüzde kardiyak rabdomiyom, tıpkı hamartom gibi oldukça bening seyrinden ötürü, gerçek bir tümör olarak kabul edilmemektedir. Fetal kalpte ileti sistemini olumsuz etkileyebilir. Ekstrasistoller, supraventriküler taşikardiler daha az sıklıkta da PR uzaması, non spesifik ST değişiklikleri, Wolf-Parkinson-White sendromu veya aberan atriyoventriküler iletiye neden olabilmektedir. Wacker-Gussmann ve ark.'nın [6] 10 olguluk intrakardiyak rabdomiyomlu fetusun kalp hızları üzerine yaptıkları elektrofizyolojik çalışmada, asemptomatik hastalarda da iletim defektleri olduğu saptanmış. Olgularımıza baktığımızda, 23. gestasyonel haftada intrakardiyak kitle nedeniyle polikliniğimize yönlendirilen gebeye, fetal ekokardiyografik inceleme sırasında sık yineleyen SVT ataklarının fark edilmesi üzerine maternal digoksin tedavisi önerilmişti. Ancak hastayı 32. gestasyonel haftada yine değerlendirdiğimizde, inceleme sırasında SVT atağı olmadığını gördük. Hasta önerilen digoksin tedavisini kullanmamıştı. Öte yandan 2 aylık erkek olgumuz ise bize SVT atağıyla başvurmuş ve ekokardiyografik incelemesinde intrakardiyak kitlesi saptanmıştı. Hasta oral propranolol tedavisi ile taburcu edildi ve yineleyen SVT atağı izlenmedi. Bu durumuyla her iki olgumuzda da intrakardiyak kitleler literatürü destekler nitelikte iletim sorunlarına neden olmuştu.

Kalpte saptanan küçük çaplı lezyonların yalnızca yakın takibi yeterliyken, diğer organ ve sistemlerin özellikle santral sinir sisteminin ayrıntılı değerlendirilmesi gereklidir. Qın ve ark. [7] toplam 8 olguluk intrakardiyak rabdomiyomlu fetusları retrospektif olarak taramışlar ve 2'sinde kitle yalnızca sol ventrikül kavitesinde, geri kalan 6'sında ise hem sağ hem sol ventrikülü içerisindeymiş. Birinde kitle takiplerinde giderek büyümüş ve multipl odaklara yayılmış. Yalnızca bir hasta gebeliğini devam ettirirken, bu olguda ilerleyen dönemlerde SVT gelişmiş ancak tedavisiz kaybolmuş. Postnatal takiplerinde kardiyak hemodinamik sorun yaşanmamış. Pipitone ve ark.'nın [8] 9 olguluk çalışmalarında, 1 olguda tek rabdomiyom, 8 olguda ise birden fazla rabdomiyom saptanmış. Hiçbir olguda fetal dönemde tüberoskleroz saptanmazken, 7 olguda postnatal tüberoskleroz geliştiği görülmüş. Bir fetüs hidropstan ex olurken, 4 olguda postnatal aritmi izlenmiş. Kırk yedi aylık takiplerinde, toplam 7 olguda total ya da parsiyel regresyon görülmüş. Kelekci ve ark.'nın [9] sundukları intrakardiyak rabdomiyomlu bir olguda, fetal dönemde ek anomali saptanmazken, postanatal kraniyal MR görüntülemede periventriküler subependimal multipl hamartomlar saptanmış. Bizim fetal olgumuzdaki intrakardiyak rabdomiyom sol ventrikül çıkım yolunda obstrüksiyona neden olmuştu. İlerleyen gebelik haftalarında kitle giderek büyüdü ve 32. Gestasyonel haftada değerlendirdiğimizde perikardiyal efüzyonun eşlik ettiğini gördük. Fetal hidrops gelişmeye başlamıştı. Diğer yandan 2 aylık olgumuzda ise sol ventrikül kavitesi içinde iki ayrı kitle vardı ancak herhangi bir obstrüksiyona neden olmamışlardı. İzlemde kitlelerin boyutlarında herhangi bir değişiklik olmadı. Her iki olgunun da ek organ patolojileri yoktu ancak yakın takipleri devam etmektedir.

Sonuç olarak, fetal dönemde ve çocuklarda hiperekojen, düzgün sınırlı, çoklu kardiyak kitlelerin ayırıcı tanısında rabdomiyom ilk sırada yer almalıdır. Kitleye ait olası kardiyak obstrüksiyon bulguları ve aritmi gelişimi açısından hastalar seri ekokardiyografi, elektrokardiyografi ve ritm holter ile izlenmelidir.

Diğer klinik bulguların gelişiminin geniş bir zaman dilimine yayılabilmesinden ötürü, bu hastaların tüberosklerozis ve beyin, böbrek, karaciğer organ patolojileri yönünden de dikkatli takibi gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Silverman N. Primary cardiac tumors. Annals of Surgery. 1980;191:127-38. https://doi.org/10.1097/00000658-198002000-00001
2. Schmaltz AA, Apitz J. Primary heart tumors in infancy and childhood: Report of four cases and review of literature. Cardiology. 1981;67:12-22. https://doi.org/10.1159/000173224
3. Foster ED, Spooner EW, Farina MA, Shaher RM, Alley RD. Cardiac rhabdomyoma in the neonate: Surgical management. Ann Thorac Surg. 1984;37:249-53. https://doi.org/10.1016/S0003-4975(10)60334-7
4. Mühler EG, Kienast W, Turniski-Harder V, von Bernuth G. Arrhythmias in infants and children with primary cardiac tumours. Eurapean Heart Journal. 1994;15:915-21. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060610
5. Carvalho SR, Marcolin AC, Cavalli RC, Crott GC, Mendes MC, Duarte G, et al. Fetal cardiac rhabdomyoma: analysis of five cases. Revista Brasileira de Ginecologia Obstetrica. 2010;32(4):156-62. https://doi.org/10.1590/S0100-72032010000400002
6. Wacker-Gussmann A, Strasburger JF, Cuneo BF, Wiggins DL, Gotteiner NL, Wakai RT. Fetal arrhythmias associated with cardiac rhabdomyomas. Heart Rhythm. 2014;11(4):677-83. https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.12.018
7. Qın Y, Wenhua Z, Aıyun Z, Wan Z, Juan L. Clinical value of prenatal echocardiographic examination in the diagnosis of fetal cardiac tumors. Oncol Lett. 2016;11:1555-9. https://doi.org/10.3892/ol.2015.4061
8. Pipitone S, Mongiovì M, Grillo R, Gagliano S, Sperandeo V. Cardiac rhabdomyoma in intrauterine life: clinical features and natural history. A case series and review of published reports. Ital Heart J. 2002;3:48-52.
9. Kelekci S, Yazicioglu HF, Yilmaz B, Aygün M, Omeroglu RE. Cardiac rhabdomyoma with tuberous sclerosis: a case report. J Reprod Med. 2005;50:550-2.

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2018;8(3):239-242
doi:10.5222/buchd.2018.76476

Olgu

İzole özofagus atrezisi-metil malonik asidemi birlikteliği: Literatürdeki ilk olgu

Association of esophageal atresia without fistula and methylmalonic acidemia: The first case in the literature

Ali SAYAN[1], Mehmet MERT[1], Mustafa Onur ÖZTAN[2], Burcu HİŞMİ[3], Sinem AKBAY[4] Gökhan KÖYLÜOĞLU[2]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, İzmir, Türkiye
[2]Katip Çelebi Üniversitesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
[3]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye
[4]Tokat Devlet Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi ve Kliniği, Tokat, Türkiye

ÖZ

Özofagus atrezisi, 2,500 doğumda bir görülen ve tedavisi cerrahi olan doğumsal bir anomalidir. Bu anomali cerrahi olarak düzeltildikten sonra hastalar oral olarak beslenebilmektedirler. Beslenme sonrasında genel durumu kötüleşen hastalarda öncelikle cerrahi komplikasyonlar dışlanmalıdır. Buna rağmen, genel durum bozukluğunun devam etmesi halinde metabolik hastalıkar akla getirilmelidir. Yenidoğan döneminde izole özofagus atrezisi nedeniyle kliniğimizde opere edilen ancak postoperatif dönemde beslenme sonrası gelişen genel durum bozukluğu ve metabolik asidoz nedeniyle yapılan ileri tetkiklerinde hastada metilmalonik asidemi saptandı. Metilmalonik asidemi gibi organik asidemilerde erken tanı ve tedavi ile prognoz iyi olmasına karşın nadir görülmesi ve ilk planda düşünülmemesi nedeniyle tanı gecikebilir ki bu durumda da hastalarda kalıcı hasarlar oluşabilmektedir. Yaptığımız literatür taramasında özofagus atrezisi ve organik asidemi birlikteliğinin daha önce bildirilmemiş olması nedeniyle, olgumuz literatürdeki ilk olgu niteliğindedir.

Anahtar kelimeler: Metilmalonik asidemi, özofagus atrezisi, yenidoğan

ABSTRACT

Esophageal atresia, is a congenital anomaly that is seen in 1 of 2500 births and can be treated surgically. Patients can be fed orally after the anomaly is surgically corrected. Especially surgical complications should be ruled out in cases where the patient's general condition becomes worse after being fed. If the patient's general health condition still persists, then metabolical disorders should be considered. Methylmalonic acidemia was detected in further investigations of a newborn who was operated for isolated esophageal atresia in our clinics, and developed metabolical acidosis after being fed postoperatively. Although prognosis is good after early diagnosis and treatment of organic acidemias as methylmalonic acidemia, the diagnosis might be delayed as it is a rare condition that does not firstly come to mind, and in these patients permanent disabilities might develop. As our literature review revealed our case report is the first case in the literature, since concomitancy between esophageal atresia and organic acidemias has not been reported in the literature.

Keywords: Esophageal atresia, methylmalonic acidemia, newborn

Alındığı tarih: 30.05.2018
Kabul tarihi: 05.07.2018

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

Yazarların ORCİD bilgileri:

A.S. 0000-0002-1866-8899
M.M. 0000-0003-2566-9547
M.O.Ö. 0000-0003-3696-4090
B.H. 0000-0001-7146-0248
S.A. 0000-0003-1266-320X
G.K. 0000-0002-1140-169X

GİRİŞ

Özofagus atrezisi (ÖA), 2,500 doğumda bir görülen ve tedavisi cerrahi olan doğumsal bir anomalidir [(1)]. Anomali nedeniyle cerrahi olarak düzeltilmeye kadar oral beslenemeyen hastalar, başarılı bir cerrahi girişim sonrası rahatlıkla oral beslenebilmektedirler. Ancak beslenme sonrasında hastanın genel durumu kötüleşirse akla gelecek ilk durum sepsis ya da anastomoz kaçağı gibi cerrahi komplikasyonlardır. Bunlar

dışlandıktan sonra hastanın genel durumunun bozulmasında nadir görülse de metabolik nedenler düşünülmelidir. Metabolik hastalıklar geç tanı aldıklarında kalıcı hasarlar oluşturabileceğinden akılda tutulmalıdır.

Bu makalede, yenidoğan döneminde izole ÖA nedeniyle kliniğimizde opere edilen ancak postoperatif dönemde beslenme sonrası gelişen genel durum bozukluğu ve metabolik asidoz nedeniyle yapılan ileri incelemelelerinde metilmalonik asidemi (MMA) saptanan bir olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

On sekiz yaşında sağlıklı annenin ikinci derece akraba evliliğinden olan ilk gebeliğinden 36+6. gestasyonel haftasında 2,300 g olarak C/S ile doğan kız bebek antenatal takipleri esnasında ÖA saptanması üzerine doğum sonrasında kliniğimize yatırıldı. İleri incelemelerinde ek anomali saptanmadı. Postnatal 2. gününde ÖA primer olarak onarıldıktan sonra total parenteral beslenme (TPN) başlandı. Postoperatif (PO) 8. günde genel durumu iyi olan hastaya özofagus pasaj grafisi çekildi. Anastomoz kaçağı veya darlığı saptanmadı ve hastaya oral beslenme başlandı. Ancak, PO 10. gününde genel durumunda kötüleşme, hipotonisite gelişmesi üzerine kan biyokimya incelemeleri yinelendi ve hastanın TPN'si düzenlendi. Yapılan incelemelerinde, kan gazında yüksek anyon açıklı metabolik asidoz (pH:7,09, HCO3: 20,6 mEq/L, anyon açığı 23 mmol/L), hipoglisemi (50 mg/dL; normali 60-100 mg/dL), nötropeni (300/uL; normali 4,2-10,6x10^3/uL), anemi (RBC: 2,85x10^6/uL; normali 4,04-5,48x10^6/uL; hemoglobin 10,6 g/dL; normali 12,2-16,2 g/dL), trombositopeni (36000/uL; normali 140-400x10^3/uL), akut faz reaktan yüksekliği (CRP:7,1mg/L; normali 0-5mg/L), kan amonyak düzeyi yüksekliği (129 ug/dL; normali 26-90 ug/dL) saptandı. Hastaya 10 cc/kg eritrosit süspansiyonu transfüze edildi. Sepsis ekarte edilemediği için antibiyoterapisi ve TPN'si yeniden düzenlendi. Buna rağmen, genel durumu düzelmeyen hastada metabolik bir bozukluk olabileceği düşünüldü.

Metabolik hastalık tarama amacıyla olgudan ilk aşamada tandem kütle spektrofotometrisi istendi. Kan gazı takiplerinde metabolik asidozunun gerilediği ancak normal sınırlara gelmediği görüldü. Alınan kan ve idrar kültürlerinde üreme saptanmadı. Ancak kan tetkilerinde; trigliserid 1,085 mg/dL (normali 30-200 mg/dL), kolesterol 212 mg/dL (normali 110-169 mg/dL), HDL-kolesterol 26 mg/dL (normali 40-60 mg/dL), yüksek trigliserid düzeyi nedeniyle hesaplanamayan LDL-kolesterol ve gamma glutamil transferaz 601 U/L (normali 15-132 U/L) olarak saptandı. Bunun üzerine TPN'deki lipid infüzyonu kesildi. Buna rağmen, hiperlipidemi tablosunun devam ettiği görüldü. TPN tamamen kesilerek %5 dextroz-%0.45 NaCl mayi başlandı. Yirmi dört saatlik açlığın ardından yeniden oral beslenme denenen hastanın tablosuna tonik kasılmalar ve nöbetler eklendi. Oral beslenmeyi tolere edemeyen, inatçı asidozu (pH:7,15, HCO^3: 21,4 mEq/L), hipoglisemi (58 mg/dL; normali 60-100 mg/dL) ve ılımlı hiperamonyemi (10^3 ug/dL; normali 26-90 ug/dL) tablosu devam eden hastanın tandem kütle spektrofotometrisinde belirgin değerde C3-açil karnitin yüksekliği (17,7 μmol/L; normali 0.28-2,9 μmol/L) saptandı. Bunun üzerine MMA ya da propiyonik asidemi (PA) ön tanısı ile idrar organik asit analizi yapıldı. Burada da metilmalonik asit (3221,58 mmol/mol krea; normali 0-10 mmol/mol krea), metilsitrat (18,69 mmol/mol krea; normali 0-0,01 mmol/mol krea) düzeylerinin belirgin yüksek ve propiyonilglisin düzeyinin normal olduğu görüldü. Ayrıca 3-hidroksi propiyonik asit ve 3-hidroksi izovalerik asit atılımları saptandı. Bu sonuçlarla MMA tanısı konulan hastada vitamin B12 ve homosistein düzeyleri normal bulundu.

Tedavi olarak L-karnitin (50 mg/kg/gün) ve proteinden kısıtlı diyet (0.25 g/kg/gün) başlanan hastanın izleminde asidozu düzeldi ve amonyak değerleri normale döndü. Hastanın kendisinden, annesinden ve babasından genetik tanı amaçlı periferik kan numuneleri gönderildi. Hastanın periferik kanından elde edilen DNA örneğinden MiSeq Platformu'nda (Illumina, USA) TruSight Inherited Disease Sequencing Panel (Illumina, USA) kiti kullanılarak Yeni Nesil Dizileme (NGS) yöntemi ile dizi analizi yapıldı. Genetik incelemesinde MUT geni c.1912T>A (p.F638I) homozigot mutasyonu ve MUT geni c.1918G>T(p.D640Y) homozigot mutasyonu olmak

üzere birleşik heterozigot mutasyon saptandı. "The Human Gene Mutation Database" göre saptanan c.1912T>A mutasyonu CM050691 kodu ile MMA için hastalık nedeni olarak tanımlanmıştır. Genel durumu düzelen ve rahatlıkla oral beslenen MMA tanılı ÖA'li hastamız multidisipliner yaklaşım ve düzenlenen tedavi ile taburcu edilmiş olup, halen poliklinik takibimizdedir.

TARTIŞMA

Metilmalonik asidemi, dallı zincirli aminoasitlerin katabolizmasında meydana gelen enzimatik blok sonucunda oluşan otozomal resesif geçişli metabolik bir hastalıktır [2]. Görülme oranının Amerika Birleşik Devletleri'nde 48.000, İtalya'da 115.000 ve Almanya'da 169.000 canlı doğumda bir olduğu bildirilmiştir [3]. Türkiye'deki sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte, Avrupa'ya göre akraba evliliğinin daha sık olduğu göz önüne alındığında görülme sıklığının çok daha fazla olabileceği tahmin edilmektedir.

İzolösin, valin, metionin ve treonin gibi dallı zincirli aminoasitler normal olarak propionik asit, metilmalonik asit ve süksinik aside katabolize olmaktadır. Metilmalonil-KoA mutaz enziminin veya B12 koenziminin eksikliğine bağlı olarak idrar ve diğer vücut sıvılarında metilmalonik asit birikmektedir [4,5]. Klinik, biriken metabolitlere bağlı olarak gelişen entoksikasyon sonucu ortaya çıkmaktadır [6]. İzole MMA'nın en sık tipi infantil (B12'ye yanıtsız) tiptir. Bu tip, yenidoğan döneminde hızla gelişen letarji, kusma, dehidratasyon, sepsis atakları ile seyretmektedir. Klasik olarak ciddi metabolik asidoz, amonyak yüksekliği, nötropeni ve anemi görülmektedir [4]. Özgeçmişinde ikinci derece akraba evliliği olan olgu; izole ÖA olması nedeniyle operasyon öncesi ve operasyon sonrası erken dönemde oral beslenememiştir. Postoperatif dönemde cerrahi komplikasyon görülmeyen hastanın anne sütü ile oral beslenmeye başlaması ile metabolik bozukluğu gösteren bulgu ve belirtiler ortaya çıkmıştır.

Metilmalonil-KoA mutaz (MKM) enziminin, koenzim olarak vitamin B12'nin metaboliti adenozil kobalamine gereksinimi vardır. Besinsel vitamin B12 terminal ileumdan gastrik pariyetal hücrelerden salınan intrinsik faktör aracılığıyla emilir. Endositoz yoluyla hücreye alındıktan sonra, önce sitoplazmada daha sonra da mitokondride indirgenir. Oluşan son bileşik adenozil ile birleşir ve adenozil kobalamin oluşur. Kobalaminin intraselüler metabolizmasındaki defektlerden yalnızca mitokondriyal kobalamin redüktaz eksikliği ve adenozil kobalamin transferaz eksikliği MMA'ya neden olur [7]. Siebel ve ark. [8] tarafından 2013 yılında yayınlanan makalede, VACTERL/VATER sendromu ile ilişkili doğumsal malformasyonların patogenezinde mitokondriyal bir tutulum olma olasılığı işaret edilmektedir. Bu nedenle MMA'nın oluşum mekanizmasındaki mitokondriyal faktörler de göz önüne alındığında, izole ÖA'li olgumuzun MMA tanısı almış olması altta yatan olası ortak bir mitokondriyal etiyoloji düşündürmüştür. Ancak elimizdeki mevcut verilerle bu iki patoloji arasında ortak bir gen patolojisi veya ortak bir yolak ortaya konulamamıştır. Yaptığımız literatür taramasında da daha önce doğumsal bir anomali ile metabolik bir bozukluk birlikteliği görülmemiştir. Doğumsal anomaliler ile metabolik bozukluklar arasındaki ilişki hakkında kesin karar vermek için ileri moleküler inceleme ve geniş olgu serilerine gereksinim vardır.

Hafif olgularda, enzim aktivitesi bir miktar korunmuş olduğundan MMA'nın ortaya çıkması için yüksek protein alımı ya da sepsis gibi katabolik olaylar olmadıkça hastalığın belirti ve bulgu vermesi gecikecektir. Geç başlangıçlı olgularda belirti ve bulgular erken başlangıçlı hastalara göre daha ılımlıdır ve doğal protein toleransları daha yüksektir [4,9]. Hastalığın kusma, beslenme intoleransı, letarji vb. bulguları ataklar arasında görülmeyebilir ve akut ataklara rağmen, mental gelişim ve IQ düzeyi normal kalabilir [10].

Ketozis, asidoz, anemi, nötropeni, trombositopeni, hiperamonyemi, hipoglisemi, vücut sıvılarında ve idrarda metilmalonik asit atılımı hastalığın önemli laboratuvar bulgularıdır. İdrarda ayrıca propiyonil-KoA metabolitleri de artar. Kantitatif aminoasit değerlendirmesinde glisin yüksek bulunabilir. Karnitin esterleri de belirgin artar.

Gaz kromatografi / kütle spektrometresi ile idrar organik asit analizi, tandem kütle spektrofotometrisi

ile kan açil karnitin profili tespiti MMA tanısı için önemlidir [2,4]. Hastamızda da kuru kağıt kanında çalışılan kütle spektrofotometrisinde C3-açil karnitin düzeyleri ile C3/C0, C3/C2 oranlarının idrar organik asit incelemesinde ise metilmalonik asit ve 3-hidroksipropiyonik asit düzeylerinin yüksek olduğu görülmüştür.

Otozomal resesif geçiş gösteren MMA'den sorumlu tutulan MKM enzimini kodlayan MUT geni, 6. kromozomun kısa kolunda yer almaktadır ve bu gende 80'den fazla mutasyon bildirilmiştir [11]. Olgumuzda da MUT geni c.1912T>A (p.F638I) homozigot mutasyonu ve MUT geni c.1918G>T (p.D640Y) homozigot mutasyonu saptandı. Bu genetik inceleme ailenin sonraki çocuklarında prenatal tanı açısından önemlidir.

Özofagus atrezisi gibi cerrahi olarak düzeltilebilen patolojileri olan yenidoğan hastalarda PO dönemde hastanın genel durumunun bozulması ve beklenmeyen bazı belirtilerin (letarji, beslenme intoleransı vb.) ortaya çıkması doğal olarak ilk olarak sepsis veya cerrahi komplikasyonları akla getirir. Sepsis ya da olası cerrahi komplikasyonlar dışlandıktan sonra nadir görülse de MMA gibi metabolik bozuklukları da anımsamak gereklidir. Çünkü organik asidemilerde erken tanı ve tedavi ile prognoz iyi olmasına karşın nadir görülmesi ve ilk planda düşünülmemesi nedeniyle tanı gecikebilir ki bu da hastalarda kalıcı hasarlar oluşturabilmektedir. Son olarak, Friedrich Nietzsche'nin, "Derin olan her şey maskeyi sever" sözünün özellikle ezoterik tıbbi durumlar için de geçerli olabileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Spitz L. Esophageal atresia. Lessons I have learned in a 40-year experience. J Pediatr Surg. 2006;41:1635-40. https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2006.07.004
2. Swaiman KF. Aminoacidopathies and organic acidemias resulting from deficiency of enzyme activity and transport abnormalities. Swaiman KF, Ashwal S. Pediatric Neurology Practice and Principles. 3th ed. St Louis Baltimore-Toronto: Mosby Company 1999: 395.
3. Melo DJ, Kowaltowski AJ, Wajner M, Roger F. Castilho, et al. Mitochondrial energy metabolism in neurodegeneration associated with methylmalonic acidemia. J Bioenerg Biomembr. 2011;43(1):29-46. https://doi.org/10.1007/s10863-011-9330-2
4. Matsui SM, Mahoney MJ, Rosenberg LE. The natural history of the inherited methylmalonic acidemias. N Engl J Med. 1983;308:857-61. http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198304143081501 PMid:6132336 https://doi.org/10.1056/NEJM198304143081501
5. de Baulny HO, Benoist JF, Rigal O, Touati G, Rabier D, Saudubray JM. Methylmalonic and propionic acidemias management and outcome. J Inherit Metab Dis. 2005;28(3):415-23. http://dx.doi.org/10.1007/s10545-005-7056-1 PMid:15868474 https://doi.org/10.1007/s10545-005-7056-1
6. Fenton WA, Gravel RA, Rosenblatt DS. Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds; Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B, assoc. eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th edn. New York: McGraw-Hill, 2001;2165-93.
7. Froese DS, Gravel RA. Genetic disorders of vitamin B12 metabolism: eight complementation groups- eight genes. Expert Rev Mol Med. 2010;12:1-20. https://doi.org/10.1017/S1462399410001651
8. Siebel S, Solomon BD. Mitochondrial factors and VACTERL association-related congenital malformations. Mol Syndromol. 2013;4(1-2):63-73. https://doi.org/10.1159/000346301
9. Nyhan WL, Gargus JJ, Boyle K, Selby R. Progressive neurologic disability in methylmalonic acidemia despite transplantation of the liver. Eur J Pediatr. 2002;161:377-9. https://doi.org/10.1007/s00431-002-0970-4
10. Srinivas KV, Want MA, Freigoun OS, Balakrishna N, et al. Methylmalonic acidemia with renal involvement: A case Report and Rewiev of Literature. Saudi J Kidney Dis Transplant. 2001;12(1):49-53.
11. Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, et al. Methylmalonic acidemia. GeneReviews [Internet] Seattle(WA): University of Washington, Seattle 1993-. 2005 Aug 16 [updated 2010 Sep 28]. Bookshelf ID: NBK 1231 PMID:20301409.

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2018;8(3):243-246
doi:10.5222/buchd.2018.08941

Olgu

A case with hemorrhagic varicella treated with continuous infusion of acyclovir: A case report

Sürekli asiklovir infüzyon ile tedavi edilen bir hemorajik suçiçeği olgusu

Ahu KARA[1], Bengü DEMİRAĞ[2], Sultan AYDIN[2], Rana İŞGÜDER[3], Gökhan CEYLAN[3], Yeşim OYMAK[2], Tuğba HİLKAY[2], Nuri BAYRAM[1], Hasan AĞIN[3], İlker DEVRİM[1]

[1]Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları, İzmir, Türkiye
[2]Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Ünitesi, İzmir, Türkiye
[3]Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Çocuk Yoğunbakım Ünitesi, İzmir, Türkiye

ABSTRACT

Hemorrhagic varicella is one of the serious and frequently fatal forms of the VZV infections especially in immunocompromised patients. We report a 9-year-old boy with acute lymphoblastic leukemia suffered from hemorrhagic varicella infection. During follow-up period progressed acute respiratory distress syndrome developed in the patient. Continuous acyclovir infusion therapy was applied instead of intermittent acyclovir administration. Continuous infusion of acyclovir could be a life-saving treatment strategy in disseminated or hemorrhagic varicella infections in immunocompromised children.

Keywords: Acyclovir, hemorrhagic varicella, leukemia

ÖZ

Hemorajik suçiçeği, özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda varisella-zoster-virüs enfeksiyonlarının ciddi ve sıklıkla fatal seyreden formlarından biridir. Hemorajik suçiçeği enfeksiyonu geçiren akut lenfoblastik lösemili 9 yaşında bir erkek hasta sunduk. Hastanın takibinde akut solunum sıkıntısı sendromu gelişti. Aralıklı asiklovir tedavisi yerine sürekli asiklovir infüzyonu tedavisi uygulanmıştır. Sürekli asiklovirin infüzyonu bağışıklığı baskılanmış çocuklarda dissemine veya hemorajik suçiçeği enfeksiyonlarında yaşam kurtarıcı bir tedavi stratejisi olabilir.

Anahtar kelimeler: Asiklovir, hemorajik suçiçeği, lösemi

Alındığı tarih: 10.09.2017
Kabul tarihi: 11.04.2018

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

Yazarların ORCİD bilgileri:

A.K. 0000-0002-8671-3604
N.B. 0000-0003-1802-2518
İ.D. 0000-0002-6053-8027

INTRODUCTION

Infections with varicella-zoster virus (VZV) are usually considered benign infections especially in immunocompetent hosts. However primary varicella-zoster virus infections may cause potentially life-threatening complications in immunocompromised patients who are under intensive multiagent chemotherapy including corticosteroids [(1)]. Hemorrhagic varicella is one of the serious and frequently fatal forms of the VZV infections.

Before introduction of antiviral therapy, the mortality rate of varicella infections in children with cancer was reported to range between 7% to 55% depending on the presence of visceral involvement [(2-5)]. Continuous infusion of acyclovir may represent a treatment approach for patients who have severe viral infections not responding to conventional administration of the drug [(6)].

We report a child with acute lymphoblastic leukemia (ALL) who suffered from hemorrhagic varicella infection and successfully treated with a continuous infusion of acyclovir instead of intermittent acyclovir administration.

CASE

A 9-year-old boy with standard risk pre-B ALL, was admitted to our hospital with fever, abdominal pain, and vesicular skin rash for 3 days, while he had been under chemotherapy consisting of methotrexate and 6-mercaptopurine at the first year of maintenance

therapy according to the ALL-IC BFM 2009 protocol. On physical examination, he had diffuse hemorrhagic, vesicular skin rashes consistent with VZV infection (Figure 1). His hematologic, and biochemical test results were as follows: serum hemoglobin, 14.1 g/dl; platelet counts, $101x10^9$/L; white blood cell counts, $2.6x10^9$/L; absolute lymphocyte counts, $0.47x10^9$/L; absolute neutrophil counts, $2.0x10^9$/L; alanine aminotransferase, 963 U/L, and aspartate aminotransferase, 730 U/L. Levels of serum electrolytes, glucose, creatinine, and blood urea nitrogen were within normal limits. His chest radiograph (CXR) was also normal. The patient's chemotherapy was discontinued and intravenous acyclovir therapy (1500 mg/m^2/d in 3 divided doses) was initiated. On third day of admission, his oxygen saturation began to decrease and he became tachypneic with a respiratory rate of 40 /min. A repeat CXR showed new diffuse pulmonary reticulonodular infiltration (Figure 2). Continuous infusion of acyclovir (2 mg/kg/day) was initiated, however the patient's clinical status deteriorated, fever and new infiltrations developed under acyclovir therapy, so vancomycin and cefepime therapy was added to the treatment regimen. The patient had respiratory failure and diagnosed as acute respiratory distress syndrome (ARDS) (Figure 3). Any pathogen could not be isolated from his blood and urine cultures.

Figure 1. Diffuse hemorrhagic, vesicular skin rashes on his body.

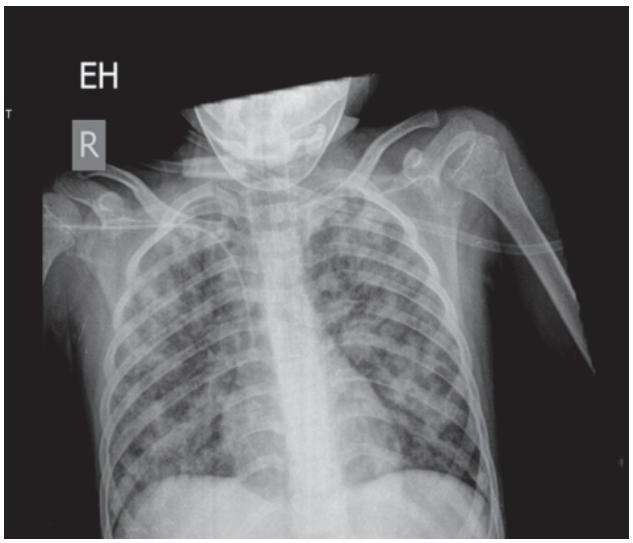


Figure 2. A repeat chest radiograph showing diffuse pulmonary infiltrates.

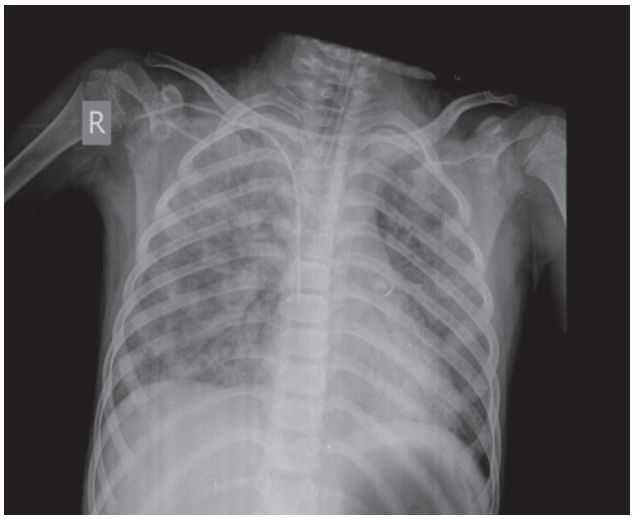


Figure 3. A repeat chest radiograph showing diffuse pulmonary infiltrates in both lung fields.

He was intubated and followed up in pediatric intensive care unit with assisted mechanical ventilation on the 6th day of his hospitalization. His antimicrobial therapy was changed to linezolide, ciprofloxacin and amikacin with the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. On the 7th day of intubation his hypoxia recovered and parameters of respiratory function were normalized. Continuous infusion of acyclovir was continued during this two-week period. After two weeks of therapy, the CXR findings were within normal limits, and the patient remained afebrile, with a gradual disappearance of his abnormal respiratory signs. The patient received a full course of parenteral continuous infusion of acyclovir for 18 days and then discharged from the PICU. No increase in the creatinine and serum urea levels was

observed and the child did not have any other side effects related to continuous acyclovir infusion. At the end of the acyclovir therapy, the scheduled chemotherapy course was continued without any complications.

DISCUSSION

Hemorrhagic varicella and dissemination of the primary infection are much more common among immunocompromised patients compared to immunocomponent hosts. The lungs, liver, brain, and heart are usually involved in progressive varicella. The mortality rate of disseminated varicella is also high in immunocompromised children. Before introduction of antiviral therapy, the mortality rate of varicella infections in children with cancer was reported to be ranging from 7% to 55% depending on the presence of visceral involvement [2-5]. Fortunately mortality rate of varicella-infections in children with immune suppression has decreased significantly (<1%) after introduction of antiviral treatment with acyclovir and varicella-zoster immune globulin (VZIG).

Acyclovir is a highly potent inhibitor of VZV and early treatment with acyclovir has been shown to prevent dissemination and progression of the disease [7]. Resistance to acyclovir is not uncommon in immunocompromised patients, and has been associated with prior acyclovir treatment and severity of immunosupression [8]. The mechanism of action of acyclovir appears to be more complicated in immunocompromised patients than in normal hosts, and higher doses and improved regimens of acyclovir may be necessary in these patients [9-11].

The intermittent administration of parenteral acyclovir has shown widespread safety and utility in the treatment of VZV infections. In addition to intermittent usage, the usefulness of continuous acyclovir infusion for 16 immunocompromised patients with HSV or varicella-zoster virus infections was previously suggested by Spector et al. [10]. In our case; despite appropriate administration of acyclovir therapy, VZV infection rapidly progressed to ARDS, thus, continuous acyclovir infusion was initiated.

Continuous acyclovir infusion is not necessary in most clinical situations. However, we believe that continuous acyclovir infusion may represent a viable alternative in selected situations. As in our patient, continuous acyclovir infusion may be beneficial and preferable for severe, life-threatening VZV infections that are resistant to treatment with the conventional regimen [12,13]. The potential risks of continuous infusion appear to be nephrotoxicity and neutropenia. Nephrotoxicity and neutropenia were not observed in this patient. Nephrotoxicity can be minimized by close attention to dose, renal function, and hydration status of the patient.

In conclusion, continuous acyclovir infusion could be a life-saving treatment strategy in disseminated or hemorrhagic varicella infections in immunocompromised children. However, pros and cons of continuous acyclovir therapy should be evaluated individually for pediatric patients with malignant diseases.

REFERENCES

1. Wiegering V, Schick J, Beer M, et al. Varicella-zoster virus infections in immunocompromised patients - a single centre 6-years analysis. BMC Pediatr. 2011;11:31. https://doi.org/10.1186/1471-2431-11-31
2. Feldman S, Hughes WT, Daniel CB. Varicella in children with cancer: Seventy-seven cases. Pediatrics. 1975;56:388-97.
3. Katsimpardi K, Papadakis V, Pangalis A, et al. Infections in a pediatric patient cohort with acute lymphoblastic leukemia during the entire course of treatment. Support Care Cancer. 2006;14:277-84. https://doi.org/10.1007/s00520-005-0884-6
4. Matsuzaki A, Suminoe A, Koga Y, et al. Fatal visceral varicella-zoster virus infection without skin involvement in a child with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Hematol Oncol. 2008;25:237-42. https://doi.org/10.1080/08880010801938215
5. Meir HM, Balawi IA, Meer HM, Nayel H, Al-Mobarak MF. Fever and granulocytopenia in children with acute lymphoblastic leukemia under induction therapy. Saudi Med J. 2001;22:423-7.
6. Wagstaff AJ, Faulds D, Goa KL. Aciclovir: a reappraisal of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. Drugs. 1994;47:153-205. https://doi.org/10.2165/00003495-199447010-00009
7. Tokat O, Kelebek N, Turker G, Kahveci SF, Ozcan B. Intravenous immunoglobulin in adult varicella pneumonia complicated by acute respiratory distress syndrome. J Int Med Res. 2001;29:252-5. https://doi.org/10.1177/147323000102900313
8. Saint-Le´ ger E, Caumes E, Breton G et al. Clinical and virologic characterization of aciclovir-resistant varicella-zoster viruses isolated from 11 patients with acquired immunodeficiency syndrome. Clin Infect Dis. 2001;33:2061-7.

https://doi.org/10.1086/324503
9. Fletcher CV, Englund JA, Bean B, Chinnock B, Brundage DM, Balfour HH Jr. Continuous infusion of high-dose acyclovir for serious herpesvirus infections. Antimicrob Agents Chemother. 1989;33:1375-8. https://doi.org/10.1128/AAC.33.8.1375
10. Spector SA, Hintz M, Wyborny C, Connor JD, Keeney RE, Liao S. Treatment of herpes virus infections in immunocompromised patients with acyclovir by continuous intravenous infusion. Am J Med. 1982;73(Suppl 1A):275-80. https://doi.org/10.1016/0002-9343(82)90105-X
11. Engel JP, Englund JA, Fletcher CV, Hill EL. Treatment of resistant herpes simplex virus with continuous-infusion acyclovir. JAMA. 1990;263:1662-4. https://doi.org/10.1001/jama.1990.03440120084042
12. Kakinuma H, Itoh E. A continuous infusion of acyclovir for severe hemorrhagic varicella. N Engl J Med. 1997;336:732-3. https://doi.org/10.1056/NEJM199703063361016
13. Krolewiecki AJ, Braffman MN. More on continuous-infusion acyclovir for severe varicella. Engl J Med. 1997;337:203-4. https://doi.org/10.1056/NEJM199707173370316

YAZAR DİZİNİ / AUTHOR INDEX

Cilt 8, 2018

A
Adana F, 132
Adanır Sürer A, 51
Ağın H, 229, 243
Akarsu E, 59
Akbay S, 239
Akbulut İ, 8
Akcan N, 167
Akçora B, 184
Akgül F, 139
Akın M, 95
Akıncı N, 144
Akışın Z, 175
Aksay A, 159
Albayrak D, 122
Albayrak H, 8
Alpay H, 43
Altın TF, 167
Anacak Yetik G, 37
Appak Çağan Y, 127, 223
Arslan N, 87
Arun ZM, 37
Atıcı A, 184
Atlıhan F, 211
Ay Y, 64
Aydın A, 87
Aydın S, 243
Azılı NM, 157

B
Bahçeci S, 72
Balta H, 59
Baran M, 127, 223
Bayhan T, 151
Bayram G, 157
Bayram N, 243
Baysal Toklu B, 175
Becit N, 15
Berksoy Ataş E, 43
Bolat N, 223
Britschgi-Gemperle C, 115
Bulut M, 64

C
Can D, 72, 205
Canda E, 115
Canda ŞM, 77
Ceylan G, 229, 243
Ceylan SS, 15

Ç
Çağlar A, 139, 144
Çakır Çuhacı B, 157
Çalık T, 175
Çelikkaya EM, 184
Çelmeli G, 51
Çetinkaya B, 15
Çıldır Argüz D, 196
Çitlenbik H, 139
Çoker M, 115

D
Demirağ B, 243
Demircan T, 69, 211
Demirtaş R, 59
Dervişoğlu P, 235
Devrim İ, 211, 243
Doksöz Ö, 23
Duman M, 139
Durmuş Erdoğan Ş, 59

E
Edem P, 87
Edizer S, 175
El Ç, 184
Eliaçık K, 223
Er A, 139
Er E, 115
Erdem Bahçeci S, 205
Erguven M, 167
Erol M, 31, 217

G
Gayret Bostan Ö, 31, 217
Genel F, 211
Güldal N, 95
Gümüş H, 159
Günay T, 1, 87
Güneş S, 127
Güngör O, 122
Gürbüz G, 175, 229

H
Habif S, 115
Hamilçıkan Ş, 31
Hilkay T, 243
Hişmi B, 239

İ
İnce T, 87
İşgüder R, 229, 243

K
Kahraman S, 15
Kanık A, 223
Kanık Toprak E, 205
Kaplan O, 132
Kara A, 243
Karaaslan U, 23
Karabudak Sarıkaya S, 15
Karakoyun M, 127, 223
Karakuş E, 157
Karaman S, 72, 205
Karapınar Hilkay T, 64
Karaşahin EK, 101
Karkıner ŞC, 72, 205
Kavurma C, 51
Kazancı GE, 151
Keskin G, 95
Kır M, 69
Kırağ N, 132
Kıratlı D, 101
Kızılca Ö, 69
Korkmaz Gönen C, 37
Köse M, 175
Köse Ş, 8
Kösecik M, 235
Köylüoğlu G, 239
Kumandaş S, 159
Kurt A, 59
Kurt TD, 95

M
Mert M, 239
Meşe T, 23
Mete F, 217
Mustan TA, 196

N
Nacaroğlu TH, 31, 72, 205
Nalbantçılar Cankardaş S, 189

O
Onay H, 115
Orbatu D, 223
Oymak Y, 64, 243

Ö
Ödemiş İ, 8
Öncü B, 69
Önder A, 51
Özatalay E, 51
Özbek A, 196
Özbeyler Ö, 223
Özcan E, 217
Özçelik G, 144

Özel A, 217
Özilice Ö, 1
Özmert S, 95
Öztan OM, 239
Özyurt Engin G, 223

P
Per H, 159
Polat C, 217
Poyrazoğlu G, 159

R
Renda R, 109

S
Sass OJ, 115
Sayan A, 239
Saydam S, 95
Sever F, 95
Sevin G, 37
Sofuoğlu Z, 189

Ş
Şenel E, 157
Şener A, 31

T
Tatar Gireniz B, 8
Tiryaki TH, 95
Topal S, 72
Töret E, 64
Turhan S, 109

U
Uçar Kalkan S, 115
Uğurlu B, 69
Ulusoy E, 139
User Y, 43

Ü
Ünal N, 69
Ünalp A, 23, 175, 229
Üstünes L, 37
Üzüm Ö, 87, 127, 223

V
Vergin C, 64

Y
Yalçın Şenel Ü, 95
Yavan T, 101
Yavaş FH, 205
Yazıcı H, 115
Yenen CM, 101
Yeşilfidan D, 132
Yıldırım B, 132
Yıldız N, 43
Yılmaz C, 23
Yılmaz D, 139
Yılmaz N, 69
Yılmaz Ü, 175
Yiğit Ö, 217

Z
Zihni C, 69

KONU DİZİNİ

Cilt 8, 2018

A
Adolesan, 223
Adölesan, 15
Aferez, 151
Aile, 196
Ailesel homozigot hiperkolesterolemi, 69
Ailevi akdeniz ateşi, 144
Alerji, 205
Amiloidoz, 144
Ana-çocuk sağlığı, 1
Anksiyete, 223
Apendektomi, 95
Aralıklı demir tedavisi, 167
Aritmi, 235
Asiklovir, 243
Ateroskleroz, 37
Ateş, 64
Atopik dermatit, 31

B
Beslenme alışkanlıkları, 223
Beta-talasemi, 15
Beyin/somatik rSO2 oranı, 139
Biyografi, 77
Bölgesel doku oksijen satürasyonu, 139

C
Cinsel şiddet, 189

Ç
Çocuk cerrahisi, 95
Çocuk istismarı, 189
Çocuk obez, 87
Çocuk yoğun bakım ünitesi, 229
Çocuk, 15, 43, 69, 109, 122, 139, 144, 175, 184, 205
Çocukluk çağı, 64
Çölyak hastalığı, 127

D
D vitamini, 31
Demir eksikliği anemisi, 122, 167
Demir tedavisine uyum, 167
Demir, 122
Deneyim, 175
Dirençli epilepsi, 175
Diyastolik fonksiyon, 23
Doku Doppler görüntüleme, 23
Doku tiplendirme, 127
Duyarlılık, 205

E
Ebeveynler, 51
Ebeveynlik, 196
Emzirme, 1
Enver Hasanoğlu, 77

F
Febril konvülsiyon, 159
Fenotip, 144
Ferröz sülfat, 167
Fetus, 235
Fiziksel şiddet, 189

G
Gastroözofageal reflü, 223
Gazi Üniversitesi rektörü, 77
Genetik, 127
Genotip, 144
Granülosit koloni sitimule edici faktör G-CSF, 151

H
H. pylori, 59
Hafıza, 217
Hemofagositik lenfohistiyositoz, 64
Hemorajik suçiçeği, 243
Hemşire, 132
Hepatit, 8

İ
İdiyopatik epilepsi, 23
İhmal, 189
İmmünoterapi, 205
İnfant, 235
İnfeksiyon, 211
İntimal kalınlaşma, 37
İşeme disfonksiyonu, 109
İşlevsellik, 196

K
Kardeşler, 127
Kardiotokografi (KTG), 101
Kemik iliği, 151
Ketoasidoz, 115
Ketogenez defektleri, 115
Ketojenik diyet, 175
Ketoliz defektleri, 115
Kırma kusuru, 132
Koenzim Q10, 217
Konjenital, 211
Koroner bypass, 69
Koroziv, 184
Kök hücre, 151
Kritik hastalık, 139
Kronik böbrek yetmezliği, 43
Kronik tonsilit, 59

L
Leptin, 43
Lösemi, 243

M
Metilmalonik asidemi, 239
Mortalite, 229
Multimodal analjezi, 95

N
Near infrared spektroskopi, 139
Nöroloji, 229
NST, 101

O
Obezite, 51, 109

Ö
Öğrenci, 132
Öğrenme, 217
Özefagus, 184
Özofagus atrezisi, 239

P
Pediatri uzmanı, 77
Pediatrik nefroloji, 77
Preemptif analjezi, 95
Prenatal tanı, 101
Prevelans, 87
Psikolojik şiddet, 189
Psikopatoloji, 51

R
Rabdomiyom, 235
Rat, 217
Rekürrens, 159
Renk körlüğü, 132
Risk faktörleri, 87
Risk, 159

S
Sağlık çalışanı, 8
SCORAD, 31
Semptom, 109
Semptomatik, 211
Seroprevelans, 8
Sitomegalovirüs, 211
Sürdürülebilir kalkınma, 1

Ş
Şaşılık, 132

T
Tedavi, 64, 175
Tonsil, 59
Trikotillomani, 196

Ü
Üroflov-EMG, 109

V
vWF, 37

Y
Yaka, 37
Yaşam kalitesi, 15, 51
Yenidoğan, 239
Yüksek riskli gebelik, 101

SUBJECT INDEX

Volume 8, 2018

A
Acyclovir, 243
Adolescent, 15, 223
Allergy, 205
Amyloidosis, 144
Anxiety, 223
Apheresis, 151
Appendectomy, 95
Arrhythmia, 235
Atherosclerosis, 37
Atopic dermatitis, 31

B
Beta-thalassemia, 15
Biography, 77
Bone marrow, 151
Breastfeeding, 1

C
Cardiotocography (CTG), 101
Celiac disease, 127
Cerebral/splanchnic rSO2 ratio, 139
Child abuse, 189
Child, 15, 43, 69, 109, 122, 139, 144, 184
Childhood, 64
Children, 175, 205
Chronic renal failure, 43
Chronic tonsillitis, 59
Coenzyme Q10, 217
Collar, 37

Colour blindness, 132
Compliance with iron therapy, 167
Congenital, 211
Coronary bypass, 69
Corrosive, 184
Critical illness, 139
Crossed eyes, 132
Cytomegalovirus, 211

D
Diastolic function, 23

E
Eating habits, 223
Enver Hasanoğlu, 77
Esophageal atresia, 239
Esophagus, 184
Experience, 175

F
Familial mediterranean fever, 144
Family, 196
Febrile seizure, 159
Ferrous sulphate, 167
Fetus, 235
Fever, 64
Function, 196

G
Gastroesophageal reflux, 223
Gazi university president (rector), 77
Genetics, 127
Genotype, 144
Granulocyte colony stimulating factor G-CSF, 151

H
H. pylori, 59
Healthcare workers, 8
Hemophagocytic lymphohistiocytosis, 64
Hemorrhagic varicella, 243
Hepatitis, 8
High-risk pregnancy, 101
Homozygous familial hypercholesterolemia, 69

I
Idiopathic epilepsy, 23
Immunotherapy, 205
Infant, 235
Infection, 211
Intermittent iron therapy, 167
Iron deficiency anemia, 122, 167
Iron, 122
Intimal thickening, 37

K
Ketoacidosis, 115
Ketogenesis defects, 115
Ketogenic diet, 175
Ketolysis defects, 115

L
Learning, 217
Leptin, 43
Leukemia, 243

M
Maternal and infant health, 1
Memory, 217
Methylmalonic acidemia, 239
Mortality, 229
Multimodal analgesia, 95

N
Near infrared spectroscopy, 139
Neglect, 189
Neurology, 229
Newborn, 239
NST, 101
Nurse, 132

O
Obesity, 51, 109

P
Parenting, 196
Parents, 51
Pediatric diseases, 77
Pediatric intensive care unit, 229
Pediatric nephrology, 77
Pediatric obesity, 87
Pediatric surgery, 95
Phenotype, 144
Physical violence, 189
Preemptive analgesia, 95
Prenatal diagnosis, 101
Prevalence, 87
Psychological violence, 189
Psychopathology, 51

Q
Quality of life, 15, 51

R
Rat, 217
Recurrence, 159
Refractive error, 132
Refractory epilepsy, 175
Regional tissue oxygen saturation, 139
Rhabdomyoma, 235
Risk factors, 87
Risk, 159

S
SCORAD, 31
Sensitivity, 205
Seroprevalence, 8
Sexual violence, 189
Siblings, 127
Stem cell, 151
Students, 132
Sustainable development, 1
Symptom, 109
Symptomatic, 211

T
Therapy, 175
Tissue Doppler imaging, 23
Tissue typing, 127
Tonsil, 59
Treatment, 64
Trichotillomania, 196

U
Uroflow-EMG, 109

V
Vitamin D, 31
Voiding dysfunction, 109
vWF, 37