ISSN 2146-2372
e-ISSN 1309-9566

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

Journal of Dr. Behçet Uz Children's Hospital

Yıl / Year 2019
Cilt / Volume 9
Sayı / Issue 1

www.behcetuzdergisi.com

Sahibi / *Owner*
İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi adına
Tanju ÇELİK
www.behcetuzch.saglik.gov.tr

Baş Editör / *Editor in Chief*
Tanju ÇELİK
İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi
dr.tanju35@hotmail.com

Editörler / *Editors*
Şebnem ÇALKAVUR
sebnemcalkavur@yahoo.com

İlker DEVRİM
ilker.devrim@yahoo.com

Gülden DİNİZ
gulden.diniz@idu.edu.tr

Timur Meşe
timurmese@yahoo.com

Birsen TUĞLU
birsentuglu@gmail.com

Yönetim Yeri ve Yazışma adresi / *Administrative Office*
Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Alsancak - İzmir
Tel: 0232-411 60 00
mail: buch.dergi@gmail.com

Dil Editörleri / *Language Editors*
Gürkan KAZANCI
Ümit ÖZKAN

Dizgi-Grafik / *Graphics*
Arzu Deniz ÖLMEZ
Ayfer ERYEŞİL

Yayın Koordinatörü / *Publication Coordinator*
Hira Gizem FİDAN

Yayın Türü: Yerel Süreli

Yayınevi / *Publisher*
LOGOS YAYINCILIK TİC. A.Ş.
Yıldız Posta Cad. Sinan Apt. No. 36 D. 66/67 34349
Gayrettepe-İstanbul

Tel: (0212) 288 05 41
Faks: (0212) 211 61 85
mail: logos@logos.com.tr
web: www.logosyayincilik.com

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi'nin resmi yayın organıdır.

Dergi dört ayda bir yılda 3 sayı (Nisan, Ağustos, Aralık) olarak yayımlanan açık erişim, ücretsiz ve hakemli bir dergidir.

TÜBİTAK ULAKBİM TR Dizin, ESCI (Emerging Sources Citation Index) ve EBSCO tarafından indekslenmektedir.

The journal of Dr. Behcet Uz Children's Hospital is the official journal of the Izmir Dr. Behcet Uz Children's Hospital.

It is published three times a year (April, August, December).

BUCH Journal is an open Access, free and peer-reviewed journal and indexed in ESCI (Emerging Sources Citation Index) *EBSCO and ULAKBİM TR Dizin.*

©Her hakkı saklıdır. Bu dergide yer alan yazı, makale, fotoğraf ve illüstrasyonların elektronik ortamlarda dahil olmak üzere kullanma ve çoğaltılma hakları İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesine aittir. Yazılı ön izin olmaksızın materyallerin tamamının ya da bir bölümünün çoğaltılması yasaktır. Dergi Basım Meslek İlkeleri'ne uymaktadır.

©All rights are reserved. Rights to the use and reproduction, including in the electronic media, of all communications, papers, photographs and illustrations appearing in this journal belong to Dr. Behcet Uz Children's Hospital. Reproduction without prior written permission of part or all of any material is forbidden. The journal complies with the Professional Principles of the Press.

Bu dergi asitsiz kağıda basılmaktadır. / This journal is printed on acid-free paper

www.behcetuzdergisi.com

Bu Sayının Danışma Kurulu
(Advisory Board of This Issue)

Hasın Ağın
Aynur Akay
Senem Alkan Özdemir
Safiye Aktaş
Hurşit Apa
Emel Ataş Berksoy
Maşallah Baran
Nuri Bayram
Ebru Canda
Şebnem Çalkavur
Salih Çetinkurşun
Savaş Demirpençe
İlker Devrim
Nüket Eliyatkın
Kemal Ergin
Tülin Gökmen Yıldırım
Münevver Hoşgör
Orhan Deniz Kara
Melis Köse
Nazmi Narin
Akgül Oral
Hale Ören
Aylin Özbek
Zeynep Nurhan Saraçoğlu
Belma Saygılı Karagöl
Aydın Şencan
Ayşen Türedi Yıldırım

Danışma Kurulu / *Advisory Board*

Doç. Dr. Hasan AĞIN
S.B.Ü İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Kliniği, İzmir, Türkiye

Prof. Dr. Cezmi AKKIN
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.B.D., İzmir, Türkiye

Prof. Dr. Gül AKTAN
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D., Çocuk Nöroloji B.D., İzmir, Türkiye

Prof. Dr. Safiye AKTAŞ
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji - Patoloji A.B.D., İzmir, Türkiye

Doç. Dr. Murat ANIL
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Acil Kliniği, İzmir, Türkiye

Doç. Dr. Hurşit APA
S.B.Ü. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Acil Kliniği, İzmir, Türkiye

Prof. Dr. Suna ASİLSOY
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D., Çocuk İmmunolojisi ve Alerji Hastalıkları B.D., İzmir, Türkiye

Uz. Dr. Berna ATABAY
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Hemato-Onkoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Doç. Dr. Füsun ATLIHAN
İzmir, Türkiye

Prof. Dr. Zehra AYCAN

Doç. Dr. Özlem BAĞ
S.B.Ü. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Pediatri Kliniği, Çocuk İzlem Merkezi, İzmir, Türkiye

Prof. Dr. Mustafa BAK
İzmir, Türkiye

Prof. Dr. Arzu BAKIRTAŞ
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D., Çocuk Alerji ve Astım B.D., Ankara, Türkiye

Doç. Dr. Maşallah BARAN
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Doç. Dr. Nuri BAYRAM
S.B.Ü. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

Prof. Dr. Özlem BEKEM SOYLU
S.B.Ü. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Prof. Dr. İlknur BOSTANCI
S.B.Ü. Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmunolojisi ve Alerji Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Prof. Dr. Demet CAN
Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D., Çocuk İmmunolojisi ve Alerji-Göğüs Hastalıkları B.D., Balıkesir, Türkiye

Doç. Dr. Şebnem ÇALKAVUR
S.B.Ü. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Doç. Dr. Tanju ÇELİK
S.B.Ü. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Pediatri -Palyatif Bakım Kliniği, İzmir, Türkiye

Prof. Dr. Salih ÇETİNKURŞUN
Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi A.B.D., Afyonkarahisar, Türkiye

Doç. Dr. Korcan DEMİR
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D., Çocuk Endokrinolojisi B.D., İzmir, Türkiye

Uz. Dr. Bengü DEMİRAĞ
S.B.Ü. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hemato-Onkoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Prof. Dr. Sergülen DERVİŞOĞLU
Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji A.B.D., İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. İlker DEVRİM
S.B.Ü. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

Doç. Dr. A. Gülden DİNİZ ÜNLÜ
İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji A.B.D., İzmir, Türkiye

Prof. Dr. Ceyhun DİZDARER
İzmir, Türkiye

Prof. Dr. Nuray DUMAN
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D, Neonatoloji B.D., İzmir, Türkiye

Doç. Dr. Çiğdem ECEVİT
S.B.Ü. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Prof. Dr. Hülya ELLİDOKUZ
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji A.B.D., İzmir, Türkiye

Doç. Dr. Ayşe ERBAY
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Onkoloji/Hematoloji A.B.D., Adana, Türkiye

Prof. Dr. Derya ERÇAL
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Hastalıkları B.D., İzmir, Türkiye

www.behcetuzdergisi.com

Uz. Dr. Cahit Barış ERDUR
S.B.Ü. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji ve Hepatoloji, Kliniği, İzmir, Türkiye

Prof. Dr. Betül ERSOY
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D., Çocuk Metabolizma Hastalıkları B.D., Manisa, Türkiye

Prof. Dr. Erhan ESER
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı A.B.D., Manisa, Türkiye

Prof. Dr. Ferah GENEL
S.B.Ü. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Doç. Dr. Nesrin GÜLEZ
S.B.Ü. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Doç. Dr. Pamir GÜLEZ
S.B.Ü. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

Doç. Dr. İlker GÜNAY
S.B.Ü. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

Prof. Dr. Türkan GÜNAY
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı A.B.D., İzmir, Türkiye

Uz. Dr. Semra GÜRSOY

Doç. Dr. Salih GÖZMEN

Uz. Dr. Filiz HAZAN
S.B.Ü. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, İzmir, Türkiye

Prof. Dr. Münevver HOŞGÖR
S.B.Ü. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, İzmir, Türkiye

Prof. Dr. Dilek İNCE
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D., Çocuk Onkoloji-Hematoloji B.D., İzmir, Türkiye

Doç. Dr. Rana İŞGÜDER
S.B.Ü. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

Prof. Dr. Sema KALKAN UÇAR
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D., Çocuk Metabolizma Hastalıkları B.D., İzmir, Türkiye

Doç. Dr. Orhan Deniz KARA
S.B.Ü. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Başhekimlik, İzmir, Türkiye

Prof. Dr. İrfan KARACA
Medikalpark Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Doç. Dr. Tuba KARAPINAR

Uz. Dr. Aytaç KARKINER
S.B.Ü. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, İzmir, Türkiye

Uz. Dr. Şule KARKINER
S.B.Ü. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerjisi ve İmmünolojisi Kliniği, İzmir, Türkiye

Prof. Dr. Salih KAVUKÇU
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D., Çocuk Nefrolojisi / Çocuk Romatoloji B.D, İzmir, Türkiye

Uz. Dr. Meltem KIVILCIM
S.B.Ü. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gelişimsel Pediatri Kliniği, İzmir, Türkiye

Prof. Dr. Nilgün KÜLTÜRSAY
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D., Neonatoloji B.D., İzmir, Türkiye

Prof. Dr. Semra KURUL
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D., Çocuk Nörolojisi B.D., İzmir, Türkiye

Uz. Dr. Melis KÖSE
S.B.Ü. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

Doç. Dr. Balahan MAKAY
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D., Çocuk Romatolojisi B.D., İzmir, Türkiye

Doç. Dr. Timur MEŞE
S.B.Ü. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyolojisi Kliniği, İzmir, Türkiye

Prof. Dr. Nazmi NARİN
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyolojisi Kliniği, İzmir, Türkiye

Prof. Dr. Nur OLGUN
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Onkoloji Enstitüsü, Klinik Onkoloji A.B.D., Pediatrik Onkoloji B.D., İzmir, Türkiye

Prof. Dr. Mustafa OLGUNER
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi A.B.D., İzmir, Türkiye

Doç. Dr. Özgür OLUKMAN
Çiğli Bölge Eğitim Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Doç. Dr. Akgün ORAL
S.B.Ü. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, İzmir, Türkiye

Prof. Dr. Resmiye ORAL
Director, Child Protection Program Clinical Professor of Pediatrics, General Pediatrics and Adolescent Medicine Carver College of Medicine, ABD

www.behcetuzdergisi.com

Doç. Dr. Ragıp ORTAÇ
Patoloji, İzmir, Türkiye

Doç. Dr. Yeşim OYMAK
S.B.Ü. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Kliniği, İzmir, Türkiye

Doç. Dr. Alpay ÖZBEK
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Mikrobiyoloji A.B.D., İzmir, Türkiye

Doç. Dr. Aylin ÖZBEK
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D., İzmir, Türkiye

Uz. Dr. Erhan ÖZBEK
S.B.Ü. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Pediatri Kliniği, İzmir, Türkiye

Prof. Dr. Erdener ÖZER
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Patoloji A.B.D., İzmir, Türkiye

Prof. Dr. Esra ÖZER
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D., Neonatoloji B.D., Manisa, Türkiye

Prof. Dr. Nuray ÖZGÜLNAR
İstanbul Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Halk Sağlığı A.B.D., İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Behzat ÖZKAN
S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Kliniği, İzmir, Türkiye

Prof. Dr. Osman Nejat SARIOSMANOĞLU
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp Damar Cerrahisi A.B.D., İzmir, Türkiye

Doç. Dr. Arzu ŞENCAN
S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, İzmir, Türkiye

Prof. Dr. Aydın ŞENCAN
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi A.B.D., Manisa, Türkiye

Prof. Dr. Erkin SERDAROĞLU
S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefrolojisi Kliniği, İzmir, Türkiye

Prof. Dr. Oğuz SÖYLEMEZOĞLU
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D., Ankara, Türkiye

Doç. Dr. Süheyla SÜRÜCÜOĞLU
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji A.B.D., Manisa, Türkiye

Doç. Dr. Nermin TANSUĞ
Liv Hospital, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Prof. Dr. Hasan TEKGÜL
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Uz. Dr. Günyüz TEMİR
S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, İzmir, Türkiye

Prof. Dr. Hasan TEZER
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D., Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları B.D., Ankara, Türkiye

Prof. Dr. Haluk TOPALOĞLU
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi B.D., Ankara, Türkiye

Uz. Dr. Hülya TOSUN YILDIRIM
Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

Dr. Ayşen TÜREDİ
S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye

Prof. Dr. Zülal ÜLGER
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji B.D., İzmir, Türkiye

Prof. Dr. Nurettin ÜNAL
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji B.D., İzmir, Türkiye

Prof. Dr. Aycan ÜNALP
S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, İzmir, Türkiye

Doç. Dr. Canan VERGİN
S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Kliniği, İzmir, Türkiye

Prof. Dr. Raşit Vural YAĞCI
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi, Gastroenteroloji B.D., İzmir, Türkiye

Prof. Dr. Mehmet YALAZ
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi, Yenidoğan B.D., İzmir, Türkiye

Prof. Dr. Önder YAVAŞCAN
İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Çocuk Nefrolojisi Kliniği, İzmir, Türkiye

Doç. Dr. Murat YILMAZER
S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyolojisi Kliniği, İzmir, Türkiye

www.behcetuzdergisi.com

Yayın Politikaları ve Yazım Rehberi

AÇIK ERİŞİM POLİTİKASI

Logos Yayıncılık, yayınladığı dergilerde, Budapeşte Açık Erişim Bildirgesinde yer alan, hakemli dergi literatürünün açık erişimli olması girişimini destekler ve yayınlanan tüm yazıları herkesin okuyabileceği ve indirebileceği bir ortamda ücretsiz olarak sunar.

Bu bildirgede açık erişim, "bilimsel literatürün İnternet aracılığıyla finansal, yasal ve teknik bariyerler olmaksızın, erişilebilir, okunabilir, kaydedilebilir, kopyalanabilir, yazdırılabilir, taranabilir, tam metne bağlantı verilebilir, dizinlenebilir, yazılıma veri olarak aktarılabilir ve her türlü yasal amaç için kullanılabilir olması" anlamında kullanılmıştır. Bu sebeple İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Dergisinde yer alan makaleler, *yazarına ve orijinal kaynağa atıfta bulunulduğu sürece*, kullanabilir.

12 Eylül 2012 tarihinde kabul edilen, yayın kurulumuzun da benimsediği bu açık erişim politikalarına http://www.budapestopenaccessinitiative.org/boai-10-translations/turkish-translation adresinden ulaşılabilir.

Creative Commons

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi, yayınlanan tüm yazılar için "Creative Commons Attribution License (Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International **CC BY-NC-ND**)" lisansını uygun bulmaktadır.

Bu lisans, diğerlerinin ticari olmayan amaçla eserinizi karıştırarak farklı bir sürümünü oluşturmasına, ince ayar yaparak geliştirmesine, ya da eserinizin üzerine inşa ederek kendi eserlerini oluşturmasına izin verir. Onların yeni eserleri gayri-ticari olmak ve size de atıfta bulunmak zorunda olmasına rağmen, onlar ortaya çıkan türetilmiş eserlerini aynı şartlar ile lisanslamak zorunda değildir.

ETİK POLİTİKASI

Bu etik ilkeler, COPE (Committee on Publication Ethics) tarafından hazırlanan yönerge esas alınarak, Logos Tıp Yayıncılık tarafından benimsenmiş ve paydaşlar tarafından da benimsenmesi önerilerek, bir kısmı aşağıda sunulmuştur. Detaylı bilgi için web sayfamızı incelemeniz önerilir.

Bilimsel araştırma ve yayın etiğine aykırı olduğu düşünülen eylemlerden bazıları:

- İntihal: Başkalarının özgün fikirlerini, metotlarını, verilerini veya eserlerini bilimsel kurallara uygun biçimde atıf yapmadan kısmen veya tamamen kendi eseri gibi göstermek,
- Sahtecilik: Bilimsel araştırmalarda gerçekte var olmayan veya tahrif edilmiş verileri kullanmak
- Çarpıtma: Araştırma kayıtları veya elde edilen verileri tahrif etmek, araştırmada kullanılmayan cihaz veya materyalleri kullanılmış gibi göstermek, destek alınan kişi ve kuruluşların çıkarları doğrultusunda araştırma sonuçlarını tahrif etmek veya şekillendirmek,
- Tekrar yayım: Mükerrer yayınlarını akademik atama ve yükselmelerde ayrı yayınlar olarak sunmak,
- Dilimleme: Bir araştırmanın sonuçlarını, araştırmanın bütünlüğünü bozacak şekilde ve uygun olmayan biçimde parçalara ayırıp birden fazla sayıda yayımlayarak bu yayınları akademik atama ve yükselmelerde ayrı yayınlar olarak sunmak,
- Haksız yazarlık: Aktif katkısı olmayan kişileri yazarlar arasına dâhil etmek veya olan kişileri dâhil etmemek, yazar sıralamasını gerekçesiz ve uygun olmayan bir biçimde değiştirmek, aktif katkısı olanların isimlerini sonraki baskılarda eserden çıkartmak, aktif katkısı olmadığı halde nüfuzunu kullanarak ismini yazarlar arasına dâhil ettirmek,
- Akademik atama ve yükseltmelerde bilimsel araştırma ve yayınlara ilişkin yanlış veya yanıltıcı beyanda bulunmak,

İNTİHAL POLİTİKASI

İntihal (aşırma) kasti olup olmaması önemsenmeksizin, bir etik ihlalidir. Bu sebeple yayın politikaları gereği Logos Yayıncılık tüm dergilerinde, yayınlanacak olan bütün çalışmalar için, intihal denetimini zorunlu kılar.

Dergilerimize yapılan tüm başvurularda kör hakem değerlendirmesini tamamlayan çalışmalar, Turnitin veya iThenticate yazılımları aracılığıyla tarafımızdan değerlendirmeye alınır.

Yayın Kurulu, dergiye gönderilen çalışmalarla ilgili aşırma, atıf manipülasyonu ve veri sahtecilliği iddia ve şüpheleri karşısında COPE kurallarına uygun olarak hareket edebilmektedir.

TELİF HAKKI DEVRİ

Kişiler çalışmalarını gönderirken, çalışmanın kısmen veya tamamen, herhangi başka bir platformda daha önce yayınlanmadığı, yayın için değerlendirmede bulunmadığını beyan etmekle yükümlüdür. Aksi bir durumla karşılaşıldığında ilgili yaptırımlar uyarınca yazar durumdan sorumlu tutulacaktır.

Yazarlar çalışmalarının telif hakkından feragat etmeyi kabul ederek, değerlendirme için gönderimle birlikte çalışmalarının telif hakkını İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi'ne devretmek zorundadır. Bu devir, yazının yayına kabulü ile bağlayıcı hale gelir. Basılan materyalin hiçbir kısmı yayınevinin yazılı izni olmadıkça bir başka yerde kullanılamaz.

Yazarların telif hakkı dışında kalan bütün tescil edilmemiş hakları, çalışmayı satmamak koşulu ile, kendi amaçları için çoğaltma hakkı, yazarın kendi kitap ve diğer akademik çalışmalarında, kaynak göstermesi koşuluyla, çalışmanın tümü ya da bir bölümünü kullanma hakkı, çalışma künyesini belirtmek koşuluyla kişisel web sitelerinde veya üniversitesinin açık arşivinde bulundurma hakkı gibi hakları saklıdır.

Dergimize çalışma gönderecek yazarlar, "Telif Hakkı Devir Formu" belgesini doldurmalıdır. Yazar(lar) doldurdukları formu ıslak imza ile imzalamalıdır. İmzalanan form taranarak sistem üzerinden çalışma gönderim adımlarında ek dosya yükleme seçeneği ile yüklenmelidir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Ekonomik veya kişisel fayda sağlanan durumlar çıkar çatışmasını meydana getirir. Bilimsel sürecin ve yayınlanan makalelerin güvenilirliği, bilimsel çalışmanın planlanması, uygulanması, yazılması, değerlendirilmesi, düzenlenmesi ve yayınlanması sırasında çıkar çatışmalarının objektif bir şekilde ele alınmasıyla doğrudan ilişkilidir.

Makaleler hakkında son kararı veren bu editörlerin de karar verecekleri konulardan hiçbiri ile kişisel, profesyonel veya finansal bağlarının olmaması gerekir. Kişiler makalelerin etik ilkeler çerçevesinde değerlendirilebilmesi ve bağımsız bir süreç yürütülebilmesi için olası çıkar çatışmalarından yayın kurulunu bilgilendirmelidir.

Yayın kurulumuz bütün bu durumları göz önünde bulundurarak değerlendirme sürecinin tarafsız bir şekilde yürütülebilmesi için özverili bir şekilde çalışmaktadır.

Daha detaylı bilgi almak ve çıkar beyan etmek için web sayfamızı, çıkar çatışması formunu ve linki inceleyebilirsiniz.

KÖR HAKEMLİK VE DEĞERLENDİRME SÜRECİ

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Dergisine gönderilen tüm çalışmalar çift-kör hakem değerlendirmesine tabi tutulmaktadır. Gönderilecek her çalışmayı, alanında uzman, en az iki hakem değerlendirir. Makalelerin hızlı bir şekilde değerlendirilebilmesi için editörler tarafından her türlü çaba gösterilir. Bütün makalelerin değerlendirme süreçlerinde son karar yetkisi editördedir. Değerlendirme sürecine ait alt başlıklar aşağıda verilmiştir. Detaylı bilgi için web sayfamızı ziyaret edebilirsiniz.

İlk Değerlendirme

Ön Değerlendirme Süreci

Hakem Değerlendirme Süreci

Hakem Raporları

İstatistik İnceleme

Yayın Basım Süreci

YAZARLAR İÇİN KONTROL LİSTESİ

- Çalışmanın içinde yazar adı, kurum bilgisi, etik kuruluna dair teşekkür yazısı vb olmadığından emin olunuz. Çalışmanızın hakem değerlendirmesinde "blind review" ilkesince tarafsız bir şekilde ele alınabilmesi açısından bu önemlidir.
- Çalışmanızın konu bakımından yeterli ve uygun bulunması durumunda intihal denetimine alınacağını unutmamalı ve çalışmayı hazırlarken intihal kapsamına girecek alıntılar yapmaktan kaçınmalısınız.
- Makaleniz; tez, bildiri özeti, poster vb bir çalışmadan üretilmişse, bunu tarihini belirterek dip not olarak verdiğinizden emin olun.
- Çalışmanızın telif hakkı devir formunu sisteme yüklemeden bir sonraki aşamaya geçemeyeceğiniz için lütfen formu doldurun ve sisteme yükleyin.
- Çalışmanız size revizyon için geri geldiğinde kontrolünüzü yaptıktan sonra, çalışmanızın başlık ve özet kısmında değişiklik olmuş ise, makale adımlarında bu içeriği güncelleyiniz.
- Çalışmanızın yayınlanması için yayınevi tarafından size gelen son bilgilendirmede çalışmanızı dikkatlice kontrol ettiğinizden emin olmanız gerekmektedir. Çalışma yayınlandıktan sonra üzerinde herhangi bir değişiklik yapmak mümkün olmayacaktır.

MAKALE HAZIRLAMA

Yazılar çift aralıklı, 12 punto ve sola hizalanmış olarak, Times New Roman karakteri kullanılarak yazılmalıdır. Sayfa kenarlarında 2,5 cm boşluk bırakılmalıdır. Sayfa numaraları her sayfanın sağ üst köşesine yerleştirilmelidir. Yazıların şekli ve bölümlerine ilişkin olarak "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication-Updated February 2006" (http://www.icmje.org)'da belirtilen kurallar geçerlidir.

Araştırma yazıları en fazla 30 sayfa, olgu sunumları ise en fazla 15 sayfa olmalıdır. Yazılar Word dosyası olarak (.doc) formatında, resim ve fotoğraflar (.jpg) formatında gönderilmelidir. Yazıda aşağıdaki bölümler bulunmalıdır.

a. Başlık sayfası: Yazının başlığı (Türkçe-İngilizce), yazarların adları, akademik ünvanları, çalıştıkları kurum(lar), yazışmaların yapılacağı yazarın adı, adresi, e-posta adresini içermelidir. Bu bilgiler on-line sisteme girilir. Yüklenen word dosyasının içine koyulmaz.

b. Özet ve anahtar sözcükler: Türkçe makaleler İngilizce özet, İngilizce makaleler Türkçe özet içermelidir. Özet 250 kelimeyi aşmamalıdır. Kendi içinde amaç, yöntemler, sonuçlar ve yorumu içerecek şekilde oluşturulmalı, bu yapılandırma ayrı başlıklar altında olmamalıdır. Olgu sunumlarında giriş, olgu/olgular ve yorum bulunmalıdır. Özette kısaltma kullanılmamalıdır. Türkçe ve İngilizce (Index Medicus MeSH'e uygun olarak seçilmiş) en fazla beş adet anahtar sözcük kullanılmalıdır. Bu bilgiler on-line sisteme girilir. Yüklenen word dosyasının içine koyulmaz.

c. Ana metin: Araştırma yazılarında giriş, gereç ve yöntem, sonuçlar, tartışma ve kaynaklar bölümleri olmalıdır. Olgu sunumlarında giriş, olgu/olgular, tartışma ve kaynaklar bölümleri yer almalıdır. Tablolar ve resim alt yazıları kaynaklardan sonra gelmelidir. Bu bölümde yazar ve kurum adı belirten ifade bulunmamasına dikkat edilmelidir. Yazı daha önce bilimsel bir toplantıda sunulmuş ise toplantı adı, tarihi ve yeri belirtilerek bu bölümün sonunda ayrıca yazılmalıdır.

d. Kaynaklar: Kaynaklar metinde kullanım sırasına göre numaralandırılmalı, numaraları metinde cümlenin sonunda veya yazar adı geçmişse isimden hemen sonra parantez içinde belirtilmelidir. Dergilerin adları Index Medicus'da kullanılan biçimde kısaltılmalıdır. Yazar sayısı altıdan fazla ise, ilk altı isimden sonra "ve ark. (et al.)" yazılmalıdır. Yayımlanmak üzere kabul edilmiş, ancak baskıda olan yazılar, "baskıda" ibaresi kullanılarak kaynaklarda gösterilebilir.

Örnekler:

Dergi yazısı:

Ferrari A, Casanova M, Bisogno G, Cecchetto G, Meazza C, Gandola L, et al. Malignant vascular tumors in children and adolescents: a report from the Italian and German Soft Tissue Sarcoma Cooperative Group. Med Pediatr Oncol. 2002;39:109-114.

Özet:

Heidenreich A, Olbert P, Becker T, Hofmann R. Microsurgical testicular denervation in patients with chronic testicular pain. Eur Urol. 2001;39 (suppl 5):126 (abstr.)

Kitap:

Sadler TW. Langman's Medical Embryology, 5th ed., William and Wilkins, Baltimore, 1985. p.224-226.

Kitap bölümü:

Folkman J: Tumor angiogenesis. In Bast Jr RC, Kufe DW, Polock RE,Weichselbaum RR, Holland JF, Frei E (eds). Cancer Medicine. 5th ed. London, B.C. Decker Inc.; 2000. p.132-152.

İnternet üzerinde yayımlanmış makale:

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in advisory role. Am J Nurs (serial on the Internet). 2002 Jun (cited 2002 Aug 12); 102 (6): (about 3 p.). Available from: http://www.nap.edu/books/0309074029/html/.

e. Tablolar: Tablolar ana metin içinde kaynaklardan sonra gelmeli, her tablo ayrı bir sayfada olacak şekilde ve çift aralıklı olarak yazılmalıdır. Makale içindeki geçiş sırasına göre Arap rakamlarıyla numaralandırılmalı, metinde parantez içinde gösterilmeli, kısa-öz bir başlık taşımalıdır. Tablo numarası ve başlığı tablonun üstünde, tablo açıklamaları ve kısaltmalar altta yer almalıdır.

f. Resimler ve şekiller: Metin içinde kullanım sıralarına göre Arap rakamlarıyla numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde gösterilmelidir. Dijital kamera ile çekilmiş fotoğraflar en az 300 dpi çözünürlükte, 1280x960 piksel boyutunda çekilmiş , jpg veya tiff formatlarında kaydedilmiş olmalıdır. Zorunlu olmadıkça resim üzerinde yazı bulunmamalıdır. Her resim ve şekil ayrı bir belge olarak hazırlanmalı, gönderme formuna uygun olarak yazının ekleri olarak gönderilmelidir.

g. Resim ve şekil alt yazıları: Alt yazılar ana metinde kaynaklardan sonra gelmeli, kısa ve öz bir şekilde yazılmalı, kullanılan boya/yöntem ve orijinal büyütme bildirilmelidir. Şekillerde kullanılan semboller ve harfler tanımlanmalıdır.

h. Teşekkür bölümü: Bu bölüm yazının sonunda, kaynaklardan önce yer almalıdır.

i. Düzeltme istenen makalelerde, hakemin ya da hakemlerin getirdiği eleştirilere tek tek yanıt verilmelidir.

j. Yazı yayımlanmak üzere kabul edildiğinde "Telif hakkı formu" nun web sitesinden alınması, doldurulması, imzalanması ve faks ile "Logos Yayıncılık Şirketi" ne yollanması gerekmektedir.

Kaynakça

Kaynaklar Vancouver stiline uygun yazılmalıdır (bk. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/). Kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Kaynak yazımında aşağıda belirtilen kurallara dikkat edilmelidir.

Metin içinde kaynak gösterme

Metin içinde kaynaklar, kullanım sırasına numaralandırılmalı ve referans listesi bu sıraya göre sunulmalıdır. Kaynak numarası ilgili yere, parantez içinde ve üst simge olarak belirtilmelidir. Birden fazla kaynak kullanıldıysa kaynaklar arasına virgül konulmalıdır.

Metin içi örnek:

Özellikle de malnütrisyonun tanınıp önlenmesinde, hastane yatış süresinin ve maliyetin azaltılmasında hemşireler tarafından verilen bakım önemlidir (9). Bu nedenle hemşirelerin nütrüsyon alanında yeterli bilgi, donanım ve beceriye sahip olması beklenmektedir (3,10,11).

Duerksen ve ark. (14) Kanadalı hemşirelerin, yatan hastaların nütrisyon sorunlarıyla ilgili bilgi ve yaklaşımlarını değerlendirmişlerdir. Çalışmada hemşirelerin yetersiz ve etkin nütrisyonel değerlendirme yapamadıklarını, bunun nedeninin de yardımcı personel eksikliği, zaman yetersizliği ve döküman eksikliği olduğunu belirtmişlerdir.

Metin sonunda kaynak gösterme

Metin sonunda kaynaklar ayrı bir sayfada çift aralıklı olarak yazılmalıdır. Dergi adları makalenin yer aldığı indekse uygun olarak (örneğin: Index Medicus, Medline, Pubmed, Web of Science, TR Dizin, vb.) kısaltılmalı ve varsa DOI numaraları mutlaka eklenmelidir. Dergilerin kısaltmaları için NLM tarafından yayınlanan dergilerin listesine http://bit.ly/2IJkey3 adresinden ulaşılabilir. Dergi ismi bu listelerde yer almıyorsa tam olarak yazılmalıdır. Eğer kullandığınız kaynak için ilgili sitede Vancouver formatında kaynak gösterimi mevcut ise buradan kopya oluşturarak referans listesine eklemeniz önerilir. Metin içinde kaynak gösterimi ve yazımı aşağıda belirtilen örneklere göre yapılmalıdır:

Dergi:

Yazar sayısı 6 ve altında ise tüm yazarlar belirtilir.

Campbell MR, Fisher J, Anderson L, Kreppel E. Implementation of early exercise and progressive mobility: Steps to success. Crit Care Nurse. 2015;35(1):82-8. doi: 10.4037/ccn2015701.

Eğer yazar sayısı 6'dan fazla ise ilk üç yazar belirtilir.

Aiken LH, Sermeus W, Van den Heede K, Sloane MD, Busse R, McKee M, et al. Patient safety, satisfaction, and quality of hospital care: Cross sectional surveys of nurses and patients in 12 countries in Europe and the United States. BMJ. 2012;344:e1717. doi: 10.1136/bmj.e1717.

Makalenin DOI numarası yok ise internet ulaşım adresi verilir.

Pokorny ME, Koldjeski D, Swanson M. Skin care intervention for patients having cardiac surgery. Am J Crit Care. 2003;12(3):535-44. Available from:

http://ajcc.aacnjournals.org/content/12/6/535.full.pdf+html?sid=f587c6d5-92a3-4971-8367-f18cd1cd63f0

Dergi eki (Supplement):

Ahrens T. Severe sepsis management: Are we doing enough? Crit Care Nurse. 2003;23(Suppl 5):2-15. Available from: http://ccn.aacnjournals.org/content/23/5/S2.full.pdf+html

Kitap:

Jarvis C. Physical Examination and Health Assessment. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000.

Editör bilgisi var ise:

Breedlove GK, Schorfheide AM. Adolescent pregnancy. 2nd ed. Wieczorek RR, editor. White Plains (NY): March of Dimes Education Services; 2001.

Kitap içi bölüm:

Finke LM. Teaching in nursing: the faculty role. In: Billing DM, Halstead JA, editors. Teaching in Nursing: A Guide for Faculty. 3rd ed. USA: Saunders & Elsevier; 2009. p. 3-17.

Çeviri kitap:

Ferry DR. ECG in Ten Days [On Günde Temel Elektrokardiyografi]. Kahraman M, translator. İstanbul: Ekbil A.Ş.; 2001.

Çeviri kitap bölümü:

Tolay E. Planlamanın temelleri. In: Robbins SP, Decenzo DA, Coulter M. editors. Yönetimin Esasları: Temel Kavramlar ve Uygulamalar. Öğüt A, translator. Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık; 2013. p. 104-29.

Elektronik kitap:

Akdag R. The Progress So Far Health Transformation Program in Turkey. Ankara, Turkey: Ministry of Health; 2009. Available from: ttp://ekutuphane.tusak.gov.tr/kitap.php?id=174&k=progress_report_health_transformation_program_in_turkey_january_2009

Aminoff MJ, Greenberg DA, Simon RP. Clinical Neurology. 9th ed. New York: McGraw Hill Medical; 2015. Available from: http://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookID=1194

Elektronik rapor/doküman:

World Health Organization. World Alliance for Patient Safety Forward Programme 2008-2009. 1st ed. France; 2008. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70460/1/WHO_IER_PSP_2008.04_eng.pdf

İzmir Halk Sağlığı Müdürlüğü. Sağlık Bakanlığı Yoğun Bakım Ünitelerinin Standartları. İzmir; 2007. Available from: http://www.ihsm.gov.tr/indir/mevzuat/genelgeler/G_13082007_1.pdf

Tezler:

Bayram TY. Üniversitelerde örgütsel sessizlik [master's thesis]. Bolu: Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü; 2010.

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

MAKALE GÖNDERME VE GERİ ÇEKME

Makale Gönderme: Dergimizde yayınlanması için makalelerini değerlendirmeye göndermek isteyen yazarlar https://www.journalagent.com/behcetuz/ adresinden dergi yönetim sistemimize giriş yaptıktan sonra sistemdeki adımları takip ederek çalışmalarını yükleyebilirler. Yükleme öncesinde yazarlar için kontrol listesi başlığındaki maddelere dikkat etmek çalışmanızın yayına alınma sürecini hızlandıracaktır.

Makale Geri Çekme: Yayın politikalarımız gereği, geri çekme işlemlerinde dergi editörüyle yazar işbirliği yapmak durumundadır.

Değerlendirme aşamasındaki çalışmasını geri çekme talebinde bulunmak isteyen yazar, gerekçesini içeren dilekçeyi, bütün yazarların onayı olduğunu belirten ıslak imzalı bir şekilde, elektronik ya da basılı olarak yayın kuruluna iletmelidir.

Yayın Kurulu gelen talebi inceler ve en geç on gün içerisinde yazara dönüş sağlar. Yayın kurulu tarafından telif hakları makale gönderim aşamasında İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesine devredilmiş çalışmanın geri çekme talebi onaylanmadıkça yazar çalışmasını başka bir dergiye değerlendirme için gönderemez.

www.behcetuzdergisi.com

Publication Policies and Writing Guide

OPEN ACCESS POLICY

Logos Publishing supports the open access of peer-reviewed journal literature in the Budapest Open Access Declaration and offers all published articles free of charge in an environment where everyone can read and download.

Considering the role of information sharing in the advancement of science, open access is of great importance for researchers and readers. For this reason, the articles published in this journal may be used as long as the author and the original source are cited. No permission is required from authors or publishers. The articles in The journal of Dr. Behcet Uz Children's Hospital are accessible through search engines, websites, blogs and other digital platforms.

These open access policies accepted on September 12, 2012, and also adopted by our editorial board are also accessible at http://www.budapestopenaccessinitiative.org/boai-10-translations/turkish-translation.

Creative Commons

For all published articles, The journal of Dr. Behcet Uz Children's Hospital accepts the "Creative Commons Attribution License" (Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International **CC BY-NC-ND**)"

This license allows others to create a different version by blending your work, to modify it slightly, or to create their works based on your own works for non-commercial purposes. Although their new works should be non-commercial and they must cite your work, they do not have to license the resulting derived works with the same terms.

ETHICAL POLICY

Logos Medical Publishing Inc. adopted the ethical principles based on the directive prepared by the Committee on Publication Ethics (COPE) and recommended its adoption by all individuals contributing in the creation of a scientific work. Some items of this directive are mentioned below. For more informations please visit our webpage.

Some of the actions considered to be against scientific research and publication ethics

- Plagiarism: To adopt the original ideas, methods, data or works of others partially or wholly without referencing them in compliance with scientific rules,
- Fraud: to use data that is not actually present or falsified in scientific research
- Distortion: Distorting the research records or data obtained, demonstrating unused devices or materials as if they were used in the research, and distorting or shaping the results of research in the interests of the people and organizations that sponsored the study;
- Republication: To present duplicates as separate publications in academic appointments and elevations
- Slicing: To present the results of a research as separate publications in academic appointments and upgrades by disseminating and publishing the results of a research in a way that disrupts the integrity of the research and submit them as separate publications more than once;
- Unfair authorship: to include people who are not active contributors or not to include those who are contributing to the study, to change the ranking of the authors inappropriately without any justification and, to remove the names of those who offered their active contributions in t the previous editions, to include their names among the writers by using their influence even though they did not actively contributed to the work
- To make false or misleading statements regarding scientific research and publications in academic appointments and elevations.

PLAGIARISM POLICY

Plagiarism (cheating) is a violation of ethics, regardless of whether it is intentional or not. For this reason, due to publication policies Logos Publishing Co. (hereinafter it will be referred as LOGOS), for all studies to be published in all of its periodicals, necessitates use of a plagiarism checker.

All studies submitted to our periodicals and passed the evaluation of the reviewers blinded to the studies, are evaluated by us using Turnitin or iThenticate software programs.

The Editorial Board may act in accordance with the COPE rules against allegations, and suspicions related to plagiarism, citation manipulation and fraudulent misrepresentation of the works submitted to the journal.

COPYRIGHT TRANSFER

When submitting their works, individuals are obliged to declare that the study, in whole or in part, has not been previously published on any other platform or evaluated for publication. Otherwise, the author will be held responsible for the related sanctions.

The authors should agree to waive the copyright of their work and transfer this right together with its submission to the Izmir Dr. Behcet Uz Children's Hospital for evaluation. This transfer becomes the tying clause upon the acceptance of the publication. No part of the printed material may be used in any other place without the written permission of the publisher.

Authors' rights to use all unregistered rights other than patents, and copyrights for their own purposes provided that they do not sell the work, and all or a part of their works provided that they indicate identity of books and other academic studies in their websites or open files of a university are reserved.

Authors who will send a study to our journal should complete the **"Copyright Transfer Form"** document. The author(s) must sign the completed form with a wet signature. The signed form must be scanned and loaded with additional file upload option in successive steps of submission process.

CONFLICT OF INTEREST

Conditions which provide financial or personal benefit bring about a conflict of interest. The reliability of the scientific process and the published articles is directly related to the objective consideration of conflicts of interest during the planning, implementation, writing, evaluation, editing and publication of scientific studies.

The editors, who make the final decision about the articles, should not have any personal, professional or financial ties with any of the issues they are going to decide. Authors should inform the editorial board concerning potential conflicts of interest to ensure that their articles will be evaluated within the framework of ethical principles through an independent assessment process.

Our publication team works devotedly to ensure that the evaluation process is conducted in an impartial manner, taking all these situations into consideration.

You can review the *conflict of interest form* and the related *link* to get more detailed information and to declare an conflict of interest.

DOUBLE-BLIND REVIEW AND EVALUATION PROCESS

All studies submitted to The journal of Dr. Behcet Uz Children's Hospital are subject to double-blind review. At least two reviewers expert in their fields, will evaluate each submitted work. Every effort is spent by the editors for quick evaluation of the articles. The editor is the final decision-making authority in the evaluation processes of all articles.

The sub-headings of the evaluation process are given below. You can visit our web page for detailed information.

First Evaluation

Preliminary Evaluation Process

Reviewers' Evaluation Process

Reports of the Reviewers

Statistical Analysis

Publication Printing Process

CHECKLIST FOR AUTHORS

- Make sure that name of the author (s), information about the institution thank you letter about ethics committee etc. are not included in the study. This issue is important according to the 'double- blind review principle' concerning the evaluation process of your work so that it can be dealt with impartially.
- You should not forget that your study will be subject to plagiarism audit if it is deemed to be adequate and appropriate in terms of the subject and you should avoid making quotations that will be covered by plagiarism when preparing the work
- If your article is derived from a study, a thesis, abstract of a case report, poster, etc. be sure to cite it in a footnote and specify its date.
- Please fill out the form and upload it to the system, as you cannot proceed to the next step without uploading the copyright transfer form to your system. It is sufficient to communicate it in the online system, you do not need to communicate this information in printed form.
- If your work has been returned to you for revision, and you have made a change in the title and summary of your work, please update it during preparation of the article
- When the publisher send you a information note for the publication of your manuscript, you need to be sure that you carefully checked your work Once the study is published you will not be able to make any changes on it.

MANUSCRIPT PREPARATION

- Articles should be typed in 12 pt (Times New Roman), doublespaced throughout with margins of 2.5 cm, and pages must be numbered on the right upper corner. Manuscripts must be in accordance with the International Committee of Medical Journal Editors: Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (http://www.icmje.org/). Original articles should not exceed 15 double spaced typewritten pages, and case reports should not exceed 10 pages. Articles should be typewritten in either "doc" or "txt" format and organized as follows: Title page: The title page should contain the article title, authors' names and complete affiliations, a running title not exceeding 40 characters and the address for manuscript correspondence including e-mail address and telephone and fax numbers. If the article was presented at a scientific meeting, authors should provide a complete statement including date and place of the meeting. Abstract and key words:
- Original articles should contain Turkish and English abstracts. For foreign authors, Turkish abstract and key words will be written by the editorial board. Abstracts must be no longer than 250 words. The structured abstract should include objective, materials and methods, results and conclusions in original articles. Case reports should also include a structured abstract [objective, case report(s), and conclusion]. Abbreviations should not be used in the abstract.
- The authors should list three to five key words or phrases taken from Index Medicus Medical Subject Headings (http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).
- Text:Original articles should be organized in four main headings: introduction, materials and methods, results, and discussion. Define abbreviations at first mention in the text and

in each table and figure. If a brand name is cited, supply the manufacturer's name and address (city and state/country). Case reports should include the following identifiable sections: introduction, case report(s), and discussion. An "acknowledgement(s)" section may be added following these sections to thank those who helped the study or preparation of the article, if any. The acknowledgements are placed at the end of the article, before the references. This section contains statements of gratitude for personal, technical or material help, etc.

- References should be provided at the end of the article, under the title "References" and should be numbered and listed according to their order in the text. They should be referred to in parentheses within the text. Complete author citation is required ("et al" is not acceptable). The author(s) are responsible for the accuracy of the references. Journal titles should be abbreviated according to Index Medicus. Refer to the "List of Journals Indexed in Index Medicus" for abbreviations of journal names, or access the list at http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html. Abbreviations are not used for journals not in the Index Medicus. Only published articles or articles "in press" can be used in references. Authors must add the DOI and/or PMID numbers to the end of each citation. Example of references are given below:

Journal:

Hull ML, Escareno CR, Godsland JM, Doig JR, Johnson CM, Phillips SC, Smith SK, Tavaré S, Print CG, Charnock- Jones DS: Endometrial-peritoneal interactions during endometriotic lesion establishment. Am J Pathol 2008;173:700-715. PMID: 18688027, DOİ:10.2353/ajpath.2008.071128.

Ferrari A, Casanova M, Bisogno G, Cecchetto G, Meazza C, Gandola L, et al. Malignant vascular tumors in children and adolescents: a report from the Italian and German Soft Tissue Sarcoma Cooperative Group. Med Pediatr Oncol 2002;39:109-14.

Abstract:

Heidenreich A, Olbert P, Becker T, Hofmann R. Microsurgical testicular denervation in patients with chronic testicular pain. Eur Urol 2001;39 (suppl 5):126 (abstr.)

Book:

Sadler TW. Langman's Medical Embryology, 5th ed., William and Wilkins, Baltimore, 1985. p.224-26.

Book Chapter:

Folkman J: Tumor angiogenesis. In Bast Jr RC, Kufe DW, Polock RE,Weichselbaum RR, Holland JF, Frei E (eds). Cancer Medicine. 5th ed. London, B.C. Decker Inc.; 2000. p.132-52.

On-line articles:

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in advisory role. Am J Nurs (serial on the Internet). 2002 Jun (cited 2002 Aug 12); 102 (6): (about 3 p.). Available from: http://www.nap.edu/books/0309074029/html/.

- Tables: Each table must be typed double-spaced on a separate page following the references. Tables should be numbered consecutively with Roman numerals in order of appearance in the text and should include a short descriptive title typed directly above and essential footnotes including definitions of abbreviations below. They should be self-explanatory and should supplement rather than duplicate the material in the text.
- Figures: All figures should be numbered sequentially in the text with Arabic numbers and should be referred to in parentheses within the text. Art should be created/scanned and saved as either TIFF or JPEG format, submitted as a seperate file, and not embedded in the text file. Electronic photographs, radiographs, CT scans, and scanned images must have a resolution of at least 300 dpi and 1200x960 pixels. If not obligatory any text typewritten on the figures should be avoided.
- Figure legends: Include legends for all figures. Legends should appear on a separate page after the tables, should be brief and specific, and should include magnification and the stain used. Abbreviations and symbols used in the figures must be denoted in the legend.

References

References should be written in compliance with Vancouver style (see. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/). Authors are responsible for the accuracy of the references. While writing references, the below-indicated rules should be attentively observed.

References cited in the text

References cited in the text should be numbered in order of their use in the text, and the list of references should be presented accordingly. The number of the reference should be indicated in paranthesis and as a superscript. If more than one reference is used, then a comma (,) should be placed between references.

Sample cited statements in the text:

Care provided by nurses is especially important in the diagnosis, and prevention of malnutrition, in the decreasing hospitalization period, and hospital costs (9). Therefore the nurses are expected to have adequate information, equipment, and skill in the field of nutrition (3,10,11).

Duerksen et al. (14) evaluated the knowledge level, and approaches of Canadian nurses concerning nutritional problems of inpatients. In their study, they indicated that nurses failed to evaluate nutritional state of the patients adequately, and effectively which was attributed to inadequate number of auxillary personnel, time restraints, and missing documents.

Indicating references at the end of the text

At the end of the text, references should be written double-spaced on a separate paper. Titles of the journals should be abbreviated in accordance with the citation index which includes the journal that published the article (ie: Index Medicus, Medline, Pubmed, Web of Science, TR Dizin, etc.), and if available, DOI numbers should be absolutely added. For abbreviations of the titles of the journals, please see the list of the journals published by NLM in website (http://bit.ly/2lJkey3). If title of the journal is not contained in these lists, it should be written in full. If Vancouver format is employed in the website you used for references, then copy-pasting of the reference in your reference list is recommended. References indicated in the text should be written in compliance with the below-mentioned sample statements:

Journal:

If the number of authors are less than or equal to 6, then all authors are indicated..

Campbell MR, Fisher J, Anderson L, Kreppel E. Implementation of early exercise and progressive mobility: Steps to success. Crit Care Nurse. 2015;35(1):82-8. doi:10.4037/ccn2015701.

If the number of authors are more than 6, then the first three authors are indicated.

Aiken LH, Sermeus W, Van den Heede K, Sloane MD, Busse R, McKee M, et al. Patient safety, satisfaction, and quality of hospital care: Cross sectional surveys of nurses and patients in 12 countries in Europe and the United States. BMJ. 2012;344:e1717. doi: 10.1136/bmj.e1717.

If the article has not any DOI number then internet access address (website) is noted.

Pokorny ME, Koldjeski D, Swanson M. Skin care intervention for patients having cardiac surgery. Am J Crit Care. 2003;12(3):535-44. Available from: http://ajcc.aacnjournals.org/content/12/6/535.full.pdf+html?sid=f587c6d5-92a3-4971-8367-f18cd1cd63f0

Supplement:

Ahrens T. Severe sepsis management: Are we doing enough? Crit Care Nurse. 2003;23(Suppl 5):2-15. Available from: http://ccn.aacnjournals.org/content/23/5/S2.full.pdf+html

Book:

Jarvis C. Physical Examination and Health Assessment. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000.

If any information about the editor is available:

Breedlove GK, Schorfheide AM. Adolescent pregnancy. 2nd ed. Wieczorek RR, editor. White Plains (NY): March of Dimes Education Services; 2001.

A chapter in the book:

Finke LM. Teaching in nursing: the faculty role. In: Billing DM, Halstead JA, editors. Teaching in Nursing: A Guide for Faculty. 3rd ed. USA: Saunders & Elsevier; 2009. p. 3-17.

Translated book:

Ferry DR. ECG in Ten Days [On Günde Temel Elektrokardiyografi]. Kahraman M, translator. İstanbul: Ekbil A.Ş.; 2001.

A chapter in a translated book:

Tolay E. Planlamanın temelleri. In: Robbins SP, Decenzo DA, Coulter M. editors. Yönetimin Esasları: Temel Kavramlar ve Uygulamalar. Öğüt A, translator. Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık; 2013. p. 104-29.

Electronic book:

Akdag R. The Progress So Far Health Transformation Program in Turkey. Ankara, Turkey: Ministry of Health; 2009. Available from: http://ekutuphane.tusak.gov.tr/kitap.php?id=174&k=progress_report_health_transformation_program_in_turkey_january_2009

Aminoff MJ, Greenberg DA, Simon RP. Clinical Neurology. 9th ed. New York: McGraw Hill Medical; 2015. Available from: http://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookID=1194

Electronic report/document:

World Health Organization. World Alliance for Patient Safety Forward Programme 2008-2009. 1st ed. France; 2008. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70460/1/WHO_IER_PSP_2008.04_eng.pdf

İzmir Halk Sağlığı Müdürlüğü. Sağlık Bakanlığı Yoğun Bakım Ünitelerinin Standartları. İzmir; 2007. Available from: http://www.ihsm.gov.tr/indir/mevzuat/genelgeler/G_13082007_1.pdf

Dissertations/Theses:

Bayram TY. Üniversitelerde örgütsel sessizlik [master's thesis]. Bolu: Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü; 2010.

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

SUBMISSION AND RETRACTION OF THE MANUSCRIPTS

Submission of a manuscript: Authors who want to submit their articles for evaluation in our journal can upload their works by following the steps in the system after logging it into our journal management system at https://www.journalagent.com/behcetuz/

Paying attention to the items in the checklist for authors prior to uploading will speed up the publication process of your work.

Article Withdrawal: As per our publication policies, the author of the article has to cooperate with editor of the journal in withdrawal procedures.

The author, who wants to withdraw his / her work during the evaluation process, should submit the petition containing his / her rationale to the editorial board electronically or in a printed wet signed form indicating that all authors have approved the withdrawal.

The Editorial Board scrutinizes the incoming request and returns to the author within ten days. If the copyright of the article was transferred to the Izmir Dr. Behcet Uz Children's Hospital during submission process, the author can not send the work to another journal for evaluation unless the request for withdrawal of this work is approved.

www.behcetuzdergisi.com

İçindekiler / *Contents*

Derleme / Review

Çocukluk Çağı Malign Solid Yumuşak Doku Tümörleri; Tanısal, Histopatolojik ve Moleküler Yaklaşım
Childhood Malign Solid Soft Tissue Sarcomas; Diagnostic, Histopathological and Molecular Approach
Hülya Tosun Yıldırım, Ahmet Yıldırım, Gülden Diniz, Safiye Aktaş, Canan Vergin **1-9**

Klinik Araştırmalar / Clinical Investigations

A Taste Preference Study in Pediatric Patients: Paracetamol and Ibuprofen
Pediyatrik Hastalarda Bir Tat Tercihi Çalışması: Parasetamol ve İbuprofen
Elif Aksöz, Selçuk Yazıcı, Oğuzhan Korkut, Nebahat Yılmaz, Tanju Çelik **10-16**

Üçüncü Basamak Bir Hastanedeki Pediyatrik Travma Hastalarının Değerlendirilmesi ve Travma Şiddetini Öngören Faktörlerin Saptanması
Assessment of Pediatric Trauma Patients in a Tertiary Care Hospital and Identification of Predictive Factors of Trauma Severity
Mustafa Onur Öztan, Gizem Bolova, Tunç Özdemir, Ali Sayan, Ferhan Elmalı, Gökhan Köylüoğlu **17-22**

Yenidoğanlarda Doğum Sonrası Solunum Sıkıntısı ile D Vitamini Eksikliği Arasındaki İlişki
Association of Vitamin D Deficiency with Postnatal Respiratory Distress in Newborns
Birgül Say, Mehmet Yekta Öncel, Nurdan Uraş **23-28**

Klasik Fenilketonüri Tanılı Olgularda Fenilalaninden Kısıtlı Diyetin Antropometrik Ölçümler Üzerine Etkisi
The Effect of Phenylalanine Restricted Diet on Anthropometric Parameters in Classical Phenylketonuria Patients
Engin Köse, Hatice Öztürk, Baransel Özdemir, Recep Eren Özçelik, Lütfiye Çiftçi, Kübra Çetin, Fatih Öztürk, Nur Arslan **29-33**

İzole Pulmoner Kapak Darlığında Balon Valvuloplasti Sonrası İzlemde Sağ Ventrikül Fonksiyonları
Right Ventricular Functions in Patients Undergone Balloon Valvuloplasty for Isolated Pulmonary Valve Stenosis
Nagehan Katipoğlu, Mehmet Küçük, Timur Meşe, Rahmi Özdemir, Murat Muhtar Yılmazer, Utku Karaarslan **34-40**

Wilms Tümöründe Hipoksiyle İndüklenebilir Faktör 1 Alfa (HIF-1A) Doku Ekspresyonu
Tissue Expression of Hypoxia-Inducible Factor 1 Alpha (HIF-1A) in Wilms Tumor
Emel Tekin, Gülden Diniz, Hülya Tosun Yıldırım, Haldun Öniz, Canan Vergin **41-45**

Prematüre Bebeklerde Önemli Bir Morbidite Nedeni; Nekrotizan Enterokolit: İki Yıllık Değerlendirim
An Important Cause of Morbidity in Preterm Babies; Necrotizing enterocolitis: A Two-Year Evaluation
Hülya Özdemir, Hülya Bilgen, Kıvılcım Karadeniz Cerit, Pakize Cennetoğlu, Ilgın Cebeci, Aslı Memişoğlu, Eren Özek **46-52**

www.behcetuzdergisi.com

İçindekiler / Contens

Risk Factors for Invasive Bacterial Infection and Mortality in Febrile Neutropenic Children
Febril Nötropenik Çocuk Hastalarda Gelişen İnvazif Bakteriyel Enfeksiyon ve Buna Bağlı Gelişen Mortalitede Risk Faktörleri
Belgin Gülhan, Saliha Kanık Yüksek, Aslınur Özkaya Parlakay, Neşe Yaralı, Namık Yaşar Özbek, Hasan Tezer **53-59**

Olgu Sunumu / Case Report

Pseudomonas aeruginosa'nın Etken Olduğu bir Neonatal Meme Apsesi: Olgu Sunumu
A Neonatal Breast Abscess Due to Pseudomonas aeruginosa: Case Report
Meltem Yıldırım Kaplan, İlknur Çağlar, Tuğçe Candan, Belkıs Deniz Özbilek, Süleyman Nuri Bayram, Ökkeş Aytaç Karkıner, İlker Devrim **60-62**

Cardiac Arrest Developing Linked to Hydatid Cyst Rupture During Operation of a Pediatric Patient
Pediatrik Hastanın Operasyonu Esnasında Kist Hidatik Rüptürüne Bağlı Gelişen Kardiyak Arrest
Bedih Balkan, Halil Çetingök, Nalan Saygı Emİr, Melike Köyyerİ, Murat Aslan, Ezgi Güngördü, Abdulkadir Yektaş **63-66**

Göz Kapağı Tutulumu Olan Liken Planuslu Bir Çocuk Olgu?
A Child Patient with Eyelid Involvement of Liken Planus
Gülhan Gürel, Sevinç Şahin, Betül Aytekin, Emine Çölgeçen **67-70**

Diagnosing an 11-Year-Old Girl with Narcolepsy in a Child Psychiatry Unit: A Case Presentation
Bir Çocuk Psikiyatri Biriminde 11 Yaşında Bir Kız Ön Ergene Narkolepsi Tanısı Koymak: Olgu Sunumu
Özlem Önen, Ayşe Kutlu, Handan Özek Erkuran **71-74**

A Rare Cause of Abdominal Pain and Fever of Unknown Origin: Takayasu Arteritis
Nadir Görülen Karın Ağrısı ve Nedeni Bilinmeyen Ateş Sebebi: Takayasu Arteriti
Özlem Üzüm, Muhammed Ali Kanık, Kader Vardı, Yeliz Pekçevik, Kayı Eliaçık, Belde Kasap Demir **75-78**

Editöre Mektup / Lette to the Editor

Difteri-Tetanoz Aşısı Sonrası Gelişen İmmün Trombositopeni Olgusu
A Case of Immune Thrombocytopenia After Diphteria-Tetanus Vaccine
Tuba Kasap, Ali Gül, Ergün Sönmezgöz **79-80**

14 Mart Tıp Bayramı ve Tıbbiyyeli Ruhu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, ülkemizin sağlık temalı ilk devlet üniversitesi olduğu gibi dünyanın da en büyük sağlık üniversitesidir. Üniversitemiz, Sultan II.Abdülhamit Han tarafından yaptırılan binada, "Geçmiş ile Geleceğe, Gelenekçi ancak Yenilikçi" anlayışıyla ülkemizin ilk modern tıp okulu olan Mekteb-i Tıbbiyye-i Şahane'nin devamı olarak kurulmuş olup İstanbul, Ankara, Somali ve Sudan'daki külliyelerde eğitim faaliyetlerini sürdürmektedir.

Mekteb-i Tıbbiyye-i Şahane, 1903-1909 yılları arasında önce sadece Askeri Tıp Mektebi iken, daha sonra sivil tıp mektebi olarak da hizmet vermiştir. Karşısında bulunan Haydarpaşa Asker Hastanesi, yeraltı tüneli ve raylı sistemle mekteple bağlantı sağlanarak öğrenciler için eğitim hastanesi olarak kullanılmıştır.

1918 yılında biten Birinci Dünya Savaşı'nın ardından Mondros Mütarekesi imzalanmış, itilaf devletleri İstanbul'u işgal etmişti. İşgal kuvvetlerine ait gemiler Marmara Denizi'nde konuşlanırken, o sırada Haydarpaşa'daki Tıbbiyye'de ders gören öğrenciler bu manzarayı okulun pencerelerinden hüzünlü gözlerle izliyorlardı. Dersin hocası Tevfik Salim Sağlam öğrencilerine dönerek telaşlanmamalarını söyledi. Çünkü bu milletin ordusu asla mağlup olmamıştı.
Ancak işgal kuvvetleri kısa süre içerisinde İstanbul'daki resmî kurumlara asker yerleştirmeye başlamış, Tıbbiye binası da İngiliz ler tarafından işgal edilmişti. Okula yerleşen İngiliz askerleri, yatılı eğitim alan askeri öğrencilerin yatakhanelerini boşalttırarak binanın bu bölümünü karargâh olarak kullanmaya başladılar. Üstelik öğrencilerin karyolalarına da el koymuşlardı. Öğrenciler çatı katını yatakhaneye dönüştürerek yer döşeklerini oraya taşıdılar. Çok sayıda öğrencinin ancak sıkışık bir vaziyette konaklayabildiği bu mekân öğrenciler arasında daha sonra Hangar Palas olarak anılacaktı.

İngiliz ler bununla da yetinmeyerek askeri öğrencilerin derslere üniformalarıyla katılmasını yasaklamıştı. Savaştan yeni çıkmış bir milletin evlatları olarak çoğu askeri tıbbiyelinin üniformadan başka üstüne giyebileceği başka bir kıyafeti yoktu. Öğrenciler çaresizce derslere pijamalarıyla devam etmek zorunda kaldılar. Bu durum asker bir milletin asker tabip adaylarının gururuna dokunuyordu.

Birinci Dünya Savaşı boyunca cephelerde görev alan Tıbbiyyeliler onca emek sonrasında şimdi memleketin işgal edilmiş olmasından, vatanı işgal edenlerin kendilerini düşürdükleri bu onur kırıcı durumdan rahatsızlık duyuyorlardı.

Üzerlerindeki baskıya karşı koymak, baş kaldırmak istiyorlar ancak en ufak bir itirazda bulunanların işgal kuvvetleri tarafından tutuklanıyor, hatta sürgüne gönderiliyor olmasından dolayı temkini de elden bırakamıyorlardı.

İçinde bulundukları durumu daha da kötüleştirmeden tepkilerini göstermek için bir yol arayan Tıbbiyyeliler, eğitime 1827 yılında başlayan Tıbbiyye'nin 92. kuruluş yıldönümünü kutlama toplantısı tertip etmeye karar verdiler.

Tıbbiyye'nin kuruluş yıldönümü o vakte kadar hiç kutlanmış değildi. Ancak işgal kuvvetleri öğrencilerin gruplar halinde bulunmasını yasakladığından, öğrencilerin bir araya gelmesi ancak böylesi bilimsel temelli bir program vesilesi ile mümkün olabilirdi. Öğrenciler 14 Mart 1919 tarihinde hocaları ile birlikte Darülfünun Konferans Salonu'nda toplandılar. Programa İngiliz-Amerikan-Fransız Kızılhaç temsilcileri, Fransız Sıhhiye Müfettiş-i Umumisi'ni de davet etmişlerdi. Program tıbbiyeli Kemal Bey'in okulun kısa bir tarihçesini anlatmasıyla başladı. Kemal Bey konuşmasında tıp eğitiminin Fransızca yerine Türkçe yapılmasını sağlayan Kırımlı Aziz Bey ve diğer hocaların hizmetlerinden de bahsetti. Amerika'da tahsil görmüş olan Dr. Memduh Necdet Bey kurulduğu günden itibaren Tıbbiyye'den 607 Türk, 240 Rum, 170 Ermeni, 79 Musevi, 11 Sırp-Bulgar mezun verildiğini ifade edip, Tıbbiyye'nin Birinci Dünya Savaşı'na katkılarını rakamlarla dile getirdi. İstanbul'un içinde bulunduğu buhranlı duruma dikkat çektikten sonra, sözlerini "Buradayız burada kalacağız... İstanbul bizimdir, çünkü istiklal buradadır" diyerek tamamladığında salon alkışlarla inliyordu.

Tıbbiyeliler bu toplantı ile işgalcilere her koşulda bir araya gelebildiklerini göstermişler, bu vatanı düşmana bırakmayacaklarının mesajını vermişlerdi. Tıbbiyye'nin açılış yıldönümü sonraki yıllarda da kutlanmaya devam etti. Tıbbiyelilerin özgürlük için mücadeleleri sadece Tıp Bayramı ile sınırlı kalmadı. Onlar, Millî Mücadele'nin başlatılmasına ve başarıyla kazanılmasına da destek vererek vatanın bağımsızlığa kavuşmasında önemli görevler üstlendiler.

1919 yılından bu yana Tıbbiyyeliler Bayramı aralıksız olarak kutlanmakta, her yıl 14 Mart'ta tüm tıbbiyyeliler bir araya gelmeyi sürdürmektedirler.

Bu anlayışla bizler de tıpkı 14 Mart 1919'da işgale tepki gösteren öncü meslektaşlarımız gibi, 15 Temmuz hain darbe girişimi gecesinde Mekteb-i Tıbbiyye-i Şahane'nin iki saat kulesi arasına Al Bayrağımızı çekerek aynı ruh ve aynı heyecanla Tıbbiyelilerin hiçbir işgal ve ihanet girişimine boyun eğmeyeceğini gösterdik.

Tıbbiyye'nin, İstanbul'un ve hatta tüm vatanın işgaline karşı baş kaldıran, birlik olan ve mücadele eden Tıbbiyyeliler, taşıdıkları Tıbbiyyeli ruhu ile bugün de vatanımızın bağımsızlığının teminatı olmaya devam etmektedir.

Prof. Dr. Cevdet ERDÖL
REKTÖR

March 14 Feast of Medicine and The Spirit of Medics

University of Health Sciences is both the first health-themed state university in Turkey and the greatest health university of the world. Our university was founded in the facilities built by Sultan Abdülhamit Han II with the vision, "Transitioning from the past into the future" and "Traditionalist but innovative", and with the mission of founding the first modern medical school, Mektebi Tıbıyeyi Şahane. Our university conducts educational activities in two cities - Istanbul and Ankara - in Turkey in addition to Somalia and Sudan campuses abroad and provides health education on an international level.

While it first served as a military medical school between 1903-1909, Mektebi Tıbıyeyi Şahane later became a civil medical school. The military Hospital of Haydarpaşa which was located opposite to these facilities, was linked to the school with an underground tunnel and rail system and used as a training hospital for the students.

After the World War I ended and the Mondros Armistice Agreement was signed in 1918, the Allies invaded İstanbul. While the ships of the invading forces were being deployed in the Marmara Sea, the medical students in Haydarpaşa were watching this scene from the windows of the school with sadness. Their instructor, Dr. Tevfik Salim Saglam turned to the students and told them not to worry, as the army of this nation had never been defeated.

However, the English forces had started to place their soldiers in the official institutions in Istanbul immediately, and had also invaded the buildings of the Mektebi Tıbbiyeyi Sahane. The English soldiers emptied the dormitories of the boarding military students and decided to use that part of the building as their headquarters. They even confiscated the bedsteads of the students. The students converted the loft into a dormitory and moved their mattresses there. Later on, this place was called "Hangar Palace" by the students, as a lot of students could only be accommodated in a very cramped area.

The English also forbade the military students to participate to lessons with their uniforms. As the sons of a nation that had just been out of the war, most of the military medics did not have any clothes to put on other than their uniforms. The students had to attend the classes in their pyjamas. This situation hurt the pride of the prospective military doctors of the soldier-nation.

The medics who were on the front line during the First World War, were uncomfortable with the occupation of their nation and being put in a dishonorable situation by the occupiers. Even though they wanted to resist the pressure that was put on them and to rebel, they chose to proceed cautiously due to the fact that people who raised little objections were being arrested and were being sent into exile by the occupation forces.

The meds who were seeking a way to react without making the situation worse, decided to hold a celebration meeting for the 92nd anniversary of the foundation of the Medicine School which started education in 1827.

The anniversary of the foundation of the School of Medicine had never been celebrated until that time. As occupation forces forbade students to be in groups, it could be only possible for students to come together only with the pretext of such a scientific-based program. On March 14, 1919 the students gathered in the conference hall of Ottoman University with their professors. They invited British, American and French Red Cross representatives and a French general who was in charge of Sanitary İnspection Department. The program started with the speech delivered by Mr. Kemal who was a medical student on a brief history of the school. In his speech, Mr. Kemal also stated the services of the Crimean Ağiğ Bey who started the medical education in Turkish instead of French and talked about the contributions of the other professors. Then, Dr. Memduh Necdet who studied medicine in the United States, stated that 607 Turkish, 240 Greek, 170 Armenian, 79 Jewish and 11 Serbian and Bulgarian students had graduated from the School of Medicine since its foundation. He also reminded the contributions of the School of Medicine to the First World War with figures. After pointing out the depressive situation in Istanbul, he ended his speech by saying "We have been here, and we will be here... Istanbul belongs to us because our independence is here..." After this statement he received a standing ovation. With this meeting, the medics demonstrated that they could come together under any circumstances. Also, they conveyed this very important message that they would not abandon their country to the occupants. The anniversary of the opening of the School of Medicine continued to be celebrated in the following years. Medical students' fight for independence was not only limited to the Medical Feast. They also played a fundamental role in the independence of the country by supporting the initiation and success of the War of Independence.

Since 1919, the Medical Feast has been celebrated and every year on March 14, all medics continue to come together.

Just like our pioneer colleagues who reacted to the occupation on March 14, 1919 by raising the Turkish flag between the two clock towers of Mekteb-i Tıbbiyye-i Sahane, with the same spirit and the same persistence, we raised our flag once again on the night of July 15, 2016 to resist the treacherous coup attempt. We have shown that medics will not surrender to any occupation and betrayal attempt.

Medics who rebelled and fought against the invasion of Istanbul and homeland, continue to be the guarantee of our independence with the same spirit.

Prof. Dr. Cevdet ERDÖL
RECTOR

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2019;9(1):1-9
doi:10.5222/buchd.2019.98698

Derleme / *Review*

Çocukluk Çağı Malign Solid Yumuşak Doku Tümörleri; Tanısal, Histopatolojik ve Moleküler Yaklaşım

Hülya Tosun Yıldırım
Ahmet Yıldırım
Gülden Diniz
Safiye Aktaş
Canan Vergin

Childhood Malign Solid Soft Tissue Sarcomas; Diagnostic, Histopathological and Molecular Approach

Alındığı tarih: 19.06.2018
Kabul tarihi: 14.10.2018
Online Yayın tarihi: 14.03.2019

ÖZ

Çocukluk çağı yumuşak doku solid tümörleri heterojen ve pek çok çeşitli görünümlerde olabilirler. Özellikle bu tümörler "küçük yuvarlak hücreli tümör" grubu olarak bilinirler, hiperkromatik nukleuslu ve monoton küçük dar-kıt sitoplazmalıdır. Bu neoplazmlar birçok benzer histomorfolojik ve immünofenotipik özellik paylaşırlar. Ayrıca bu lezyonlar sıklıkla benzer klinik ve radyolojik özellikler gösterebilirler, ancak farklı prognozlara sahiptirler. Bu derlemenin amacı, yumuşak doku sarkomlarının klinik, histolojik, immünohistokimyasal özelliklerini ve moleküler özelliklerini gözden geçirmek ve bu tümörlerin ayırıcı tanısını tartışmaktır.

Anahtar kelimeler: *Çocukluk çağı, solid yumuşak doku tümörleri, tanısal yaklaşım, ayırıcı tanı*

ABSTRACT

Childhood soft tissue sarcomas are heterogenous and be quite varied in apperance. Especially, these neoplasms known as "small round cell tumor" group, with their hyperchromatic nuclei and monotonous small and limited cytoplasm. These neoplasms share many similar histomorphological and immunophenotypic characteristics Also these lesions may often demonstrate similar clinical and radiological characteristics but have diverse prognoses. The purpose of this article is to review clinical, histologic, immunohistochemical features and molecular features of soft tissue sarcomas and discuss the differential diagnosis of these tumours.

Keywords: *Childhood, solid soft tissue tumors, diagnostic approach, differential diagnosis*

Hülya Tosun Yıldırım
SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği 2. Kat, Antalya, Türkiye
drhulyatosun@gmail.com
ORCİD: 0000-0002-4973-0982

A. Yıldırım 0000-0002-0293-075X
SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği, Antalya, Türkiye

G. Diniz 0000-0003-1512-7584
SBÜ İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

S. Aktaş 0000-0002-7658-5565
İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi, Temel Onkoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

C. Vergin 0000-0002-4995-3852
SBÜ Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Hematoloji-Onkoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

GİRİŞ

Çocukluk çağında nadir görülmesine rağmen, kanser, halen çocuklarda önemli bir ölüm nedenidir. Gelişmiş ülkelerde kanserlerin yalnızca %0,5'i 15 yaş altı çocuklarda görülür. Toplam kanser insidansı 15 yaş altında milyonda 70-160 arasındadır [1]. Çocukluk çağı kanserleri ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde dördüncü en sık ölüm nedenidir, ancak gelişmiş ülkelerde kazalardan sonra ikinci en sık ölüm nedenidir. Çocukluk çağında beklenen yaşam süresinin uzun olması ve bu kanserlerde tedavi başarı oranlarının yüksek olmasından dolayı çocukluk çağında görülen kanserler özel ilgiyi haketmektedir.

© Telif hakkı İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne aittir. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır.
Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.
© Copyright İzmir Dr. Behçet Uz Children's Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing.
Licenced by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

Son 30 yılda, tedavi seçeneklerinde iyileşmelerin olmasına paralel, çocukluk çağı kanserlerinde yaşam oranlarında da önemli iyileşmeler vardır. Çocukluk çağı kanserleri, uluslararası çocuk kanserleri sınıflamasına (ICCC) göre 12 ana grup altında incelenir [2]. (Tablo 1) Yaşlara göre dağılımda farklılıklar olsa da Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD)'nin kayıtlarına göre, ICCC ile benzer şekilde, çocukluk çağında ülkemizde en sık lösemi/lenfomalar ardından santral sinir sistemi tümörleri görülür [1,3]. Kanserin yaşlara göre dağılımını incelediğimizde, ilk bir yaşta daha çok spesifik alanlarda-organlarda-lokalize nöroblastom, retinoblastom ve nefroblastomun ön planda olduğu embriyonel primitif tümörler, 1-4 yaş arasında lösemiler ve 5-14 yaş arasında lösemi/lenfoma ve santral sinir sistemi tümörlerinin vakaların büyük çoğunluğunu oluşturduğu görülür. Özetle çocukluk yaş grubuna özgü "primitif" tümörler, fetal yaşamdaki her üç germ yaprağından -mesoderm, -endoderm, -ektodermden-köken alır ve ciddi tanı tuzaklarına sahiptir [4-7].

Tablo 1. Uluslararası çocuk kanserleri sınıflaması (ICCC), 2005.

1. Lösemiler ve myeloproliferatif hastalıklar
2. Lenfomalar ve retikuloendoteliyal neoplaziler
3. Beyin ve spinal kanal tümörleri
4. Nöroblastom ve diğer periferik sinir hücreli tümörler
5. Retinoblastom
6. Böbrek tümörleri
7. Karaciğer tümörleri
8. Kemik tümörleri
9. Yumuşak doku ve diğer kemik dışı sarkomları
10. Germ hücreli tümörler, trofoblastik tümörler ve gonadal neoplaziler
11. Diğer malign epiteliyal neoplaziler ve malign melanom
12. Diğer sınıflanamamış malign neoplaziler

GENEL YAKLAŞIM

Çocukluk çağının tümörleri küçük, yuvarlak, nispeten farklılaşmamış primitif hücrelerin oluşturduğu tümörlerdir. Temelde ve en sık görülen tipleri; lenfoma/lösemi, nöroblastom, rabdomyosarkom ve Ewing sarkomu (ES)'dur. Kemikte izlenen tipleri, mezenkimal kondrosarkom ve küçük hücreli osteosarkomdur. Özellikle spesifik bölgelerde görülenler; desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümör (DKYHT), germ hücreli tümörler, organ spesifik olanlar Wilms tümörü, hepatoblastom, pulmoner blastom, retinoblastoma ve medulloblastomdur. Herhangi bir yerde görülebilen diğer tümörler sinoviyal sarkom, infantil tip fibrosarkom, malign periferik sinir kılıfı tümörü, alveolar soft part sarkom, yumuşak dokunun malign rabdoid tümörü ve andiferansiye sarkomdur. İyi diferansiyasyon gösteren tümörlerde, genellikle bazı tanıtıcı ve özellikli morfolojik özellikler içermesi nedeniyle tanı koymak kolay iken, özellikle primitif özellikler gösteren az diferansiye tümörler morfolojik olarak birbiriyle örtüşebilir ve ciddi tanı hatalarına yol açabilir [8].

Çocukluk çağı malign yumuşak doku sarkomları çocukluk çağı tümörlerinin yaklaşık %1'ini oluşturur. Sarkomlar içinde daha sıklıkla görülen primitif küçük yuvarlak hücreli tümörler, tüm sarkomların yaklaşık %10'unu oluşturan heterojen malign bir tümör grubudur. Temelde çocukluk çağında bu tümörler rabdomyosarkom ve rabdomyosarkom dışı yumuşak doku tümörleri olarak iki grupta sınıflandırılabilir. Bu ikinci grupta ES, DKYHT, sinoviyal sarkom, mezenkimal kondrosarkom, küçük hücreli osteosarkom, infantil tip fibrosarkom, malign periferik sinir kılıfı tümörü, alveolar soft part sarkom, yumuşak dokunun malign rabdoid tümörü vardır ve andiferansiye sarkomda daha nadir olarak görülebilmektedir [8-10]. (Tablo 2).

Tablo 2. Çocukluk çağı primitif küçük yuvarlak hücreli tümörler.

Rabdomyosarkom
Ewing sarkom
Desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümör
Sinoviyal sarkom
Mezenkimal kondrosarkom
Küçük hücreli osteosarkom
İnfantil tip fibrosarkom
Malign periferik sinir kılıfı tümörü
Alveolar soft part sarkom
Yumuşak dokunun malign rabdoid tümörü
Andiferansiye sarkom

TANISAL YAKLAŞIM

Bu tümörlere tanısal yaklaşımda biyopsi, yerleşime göre farklı şekillerde uygulanabilir. Patolojik tanı için değişik biyopsi seçenekleri mevcuttur. Bunlar primer ya da metastatik tümör rezeksiyonu, organ

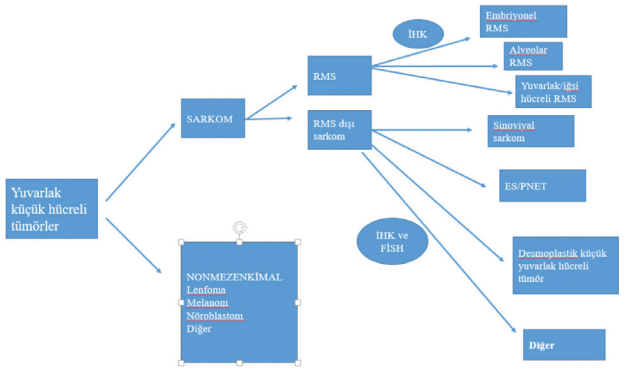
rezeksiyonu, lenf nodu eksizyonu veya tru-cut iğne biyopsisidir. Patolojik tanı için optimal tümör dokusu boyutunun en az 2 cm çapında olması önerilir. Özellikle büyük boyutlu rezeksiyonu mümkün olamayacak kitlelerde, neadjuvan tedavi planlanması açısından tru-cut iğne biyopsisi yapılmaktadır. Dolayısı ile tru-cut iğne biyopsilerde dokular daha küçük olacağından patoloğun giderek daha küçük materyallere tanı koyması gerekmektedir.

Küçük biyopsi örneklerinde olgunun klinik ve radyolojik verileri ışığında, hücresel detaylar ve yapısal paternler irdelenerek bir ön tanı oluşturulmalı ve ayırıcı tanısına giren antitelerde göz önünde bulundurularak immunohistokimyasal incelemeler ve gereklilik halinde moleküler incelemeler kullanılmalıdır [11,12]. Burada unutulmaması gereken önemli nokta, bu kitlelerin heterojen yapısı nedeniyle özellikle büyük çaplı kitlelerde multiple biyopsi örnekleri alınmalı ve incelenmelidir. Patolog ve klinisyen bu lezyonlara yaklaşımda tanısal tuzakları, tümörlerde birbiriyle örtüşen morfolojik ve hatta immunohistokimyasal bulguların olabileceğini bilmelidir. Ortak dil oluşturulmasında, hastaların tedavilerinin doğru yönlendirilmesinde ve prognozun belirlenmesinde multidisipliner yaklaşım ve klinikopatolojik korelasyon çok önemlidir.

RABDOMYOSARKOM

Rabdomyosarkom çocukluk çağının en sık görülen yumuşak doku sarkomudur ve tüm sarkomların %5-8'ini oluşturur. Çocukluk çağında görülen her sarkomda kesinlikle ayırıcı tanı içinde tutulmalıdır. Son dönemde multimodel kemoterapi öncelikli tedavi protokolleri ile sağ kalım uzamış olup, rabdomyosarkoma özgü tedavi protokolleri olması nedeni ile çocukluk çağında görülen her sarkomda, rabdomyosarkom ayırcı tanıda düşünülmelidir [9-11] (Tablo 3).

Tablo 3. Çocukluk çağı primitif küçük yuvarlak hücreli tümörler ayırıcı tanısı.

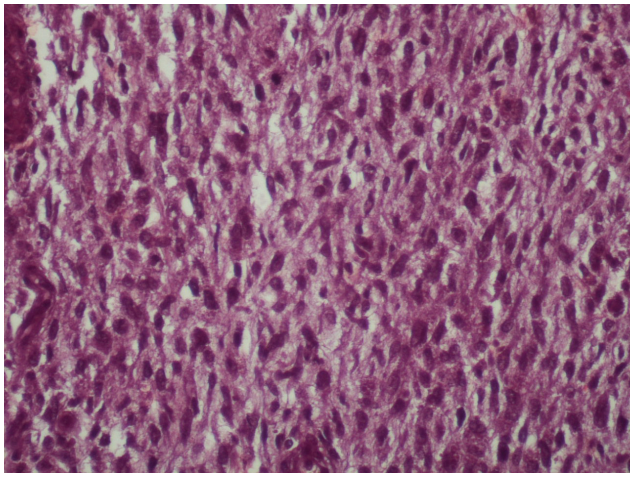


Rabdomyosarkom embriyonik iskelet kası yönünde farklılaşma potansiyeli gösteren, fenotipik ve biyolojik özelliklerini taklit eden, primitif malign bir tümördür. Ancak çizgili kas olmayan yerlerde daha sık görülür. En sık primer yerleşim bölgeleri başboyun, genitoüriner sistem olmak üzere retroperiton, pelvis ve batın gibi visseral organlar komşuluğu ve ekstremitelerdir. Rabdomyosarkom, WHO sınıflamasında embriyonel, alveolar, pleomorfik, iğsi/sklerozan ve epiteloid rabdomyosarkom alt tiplerine ayrılmaktadır. Çocukluk çağının en sık görülen sarkomu yuvarlak/iğsi hücreli bir rabdomyosarkomdur ve en sık 15 yaş altında görülür. Ancak genel olarak bu tümörlerin büyük çoğunluğunu embriyonel ve alveolar alt tipleri oluşturur. Bu alt alt tipler klinik, morfolojik, moleküler ve prognostik açıdan birbirinden farklıdır. İğsi hücreli/sklerozan ve embriyonel rabdomyosarkom iyi prognozlu iken, alveolar rabdomyosarkom kötü prognozludur [9,10].

Morfolojik olarak rabdomyosarkomlar iskelet kasının gelişimine benzer şekilde kasın farklı gelişim aşamalarını gösteren primitif mezenkimal hücrelerden oluşur. Primitif tümör hücreleri iğsi ya da yuvarlak olabilir ve genellikle bol miksoid stroma içerir. Tanıtıcı özellik olarak ise bu primitif yuvarlak hücreler rabdomyoblastik farklılaşma gösterebilir. Rabdomyoblastik hücreler geniş eozinofilik sitoplazmalı, sitoplazmasında enine çizgilenme olan uzayarak elonge şekil alan "tadpole" ya da şerit şeklinde hücrelerdir (Resim 1). Tümör hücreleri sitoplazmik glikojen içeriğinden dolayı PAS pozitif olabilir. İmmunohistokimyasal incelemede rabdomyoblastik hücrelerde Desmin ve kasa özgü aktin (HHF-35) sitoplazmik pozitif, Myogenin ve MyoD1 daha ilkel primitif hücrelerde nükleer pozitiftir. Sitokeratin, S-100 protein, CD99 fokal ekspresyon gösterebilir [13]. Moleküler açıdan embriyonel RMS'larda karakteristik translokasyon tanımlanmamıştır, ancak alveolar RMS'ların %85'inde iki translokasyondan biri bulu-

nur: t(2;13) (q35;q14) veya t(1;13) (p36;q14). Bu translokasyonlar sırasıyla PAX3-FOXO1 ve PAX7-FOXO1 füzyon genlerinin oluşumuna neden olur [7,9].

Rabdomyosarkom ayırıcı tanısında benign reaktif/neoplastik süreçler ve malign birçok tümör vardır. Benign süreçlerde öncelikle travma ve travmaya sekonder değişiklikler yanı sıra benign neoplastik süreç olan rabdomyom ile karışabilir. Ayrıca arada kalmış atrofik tümör dışı iskelet kasında yalancı pozitiflik o tümörün rabdomyosarkom tanısı almasına neden olabilir. Aynı zamanda bazı tümörlerde örneğin nefroblastom (wilms tümör), liposarkom, kondrosarkom, ES ya da sinir kökenli tümörlerde rabdomyoblastik diferansiyasyon görülebilir. Asıl sorun indiferansiye bir tümörde çizgili kas yönünde diferansiyasyonunun morfolojik olarak ayırt edilemediği "küçük yuvarlak hücreli tümör" morfolojisindeki az diferansiye bir tümörde, RMS ayırıcı tanıda kesinlikle düşünülmelidir. Bu morfolojide ayırıcı tanıda ES, az diferansiye sinoviyal sarkom, lenfoma/lösemi, mezenkimal kondosarkom, küçük hücreli osteosarkom, DKYHT ve hatta iğsi hücreli diğer sarkomlar (infantil fibrosarkom, malign periferik sinir kılıfı tümörü) düşünülmelidir. Yaş, klinik veriler, yerleşim yeri, ayrıntılı mikroskobik ve immunohistokimyasal inceleme ve hatta moleküler incelemeler ile bu ayrım kesinlikle yapılmalıdır. Nadiren rabdoid hücrelerin izlendiği çocukluk çağının malign rabdoid tümörü yanlışlıkla rabdomyosarkom tanısı alabilir. Ancak bu rabdoid hücreler epiteliyal, düz kas ve nöronal diferansiyasyon gösterir, myoid belirteçler negatiftir [13].



Resim 1. Rabdomyosarkom; eozinofilik sitoplazmalı, nukleusları periferal yerleşimli rabdomyoblastlar H&E X200.

Çocukluk çağının en sık görülen sarkomu olan RMS'da tanı anında evre, yerleşim yeri, histolojik alt tip ve yaş en önemli prognostik faktörlerdir. Bu tümörlerde cerrahi ve/veya radyoterapiden oluşan lokal tedaviye, sistemik kemoterapinin eklenmesi sağkalımı %20'den %70'lere çıkarmıştır [9].

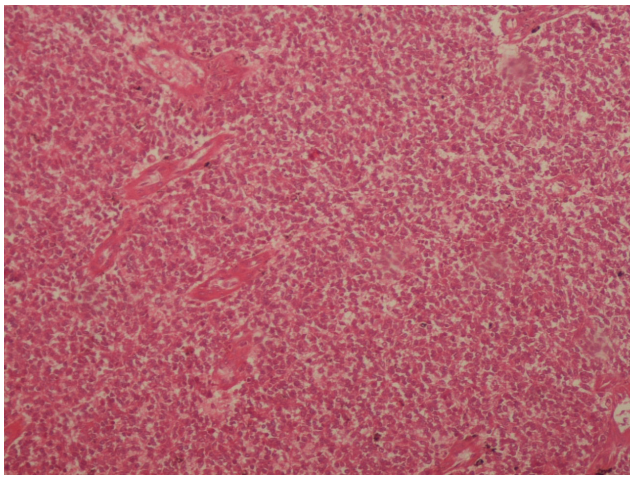
EWİNG SARKOMU

Geçmişte ES ve Primitif nöroektodermal tümör (PNET), tamamen farklı antiteler olarak tanımlansa da, t (11;22) ve t (21;22) spesifik translokasyonlarının ve genetik füzyonların bulunmasıyla, ortak histolojik spektruma sahip kemik ve yumuşak dokuda izlenen bu tümör ES tümör ailesi (ESTA) başlığı altında toplanmıştır. ES'u iskelet sisteminin herhangi bir yerinde, özellikle uzun kemik diafizinde, pelviste ve ekstremitelerin derin yumuşak dokularında görülür. Göğüs duvarı yerleşimli olduğunda Askin tümörü olarak isimlendirilir [14,15].

Kemik kökenli ES çocukluk çağında osteosarkomdan sonra; yumuşak dokuda ise rabdomyosarkomdan sonra ikinci sırada görülmektedir. ES'in köken aldığı hücreler netlik kazanmamıştır. Bazı araştırmacılara göre mezenkimal kök hücreden bazılarına göre post-ganglionik parasempatik primordial hücrelerden köken almaktadır [9]. Morfolojik olarak uniform küçük, yuvarlak, primitif hücrelerin diffüz proliferasyonundan oluşmaktadır. Hücreler kompakt tabakalar ve intertabeküler alanı dolduran yuvalar oluşturur. Nükleer kromatin ince granüler yapıda olup, küçük-orta boy nükleol olabilir (Resim 2). Tümör hücreleri, intrasitoplazmik glukojen içeriğinden dolayı PAS pozitiftir. Tümör matriks üretmez. Hücreler fibriler uzantıların çevresinde dizilim göstererek nöroblastomda görülen ile benzer Homer-Wright rozeti veya bir damar çevresinde dizilim gösteren psödorozet oluşturabilir [15,16].

İmmunohistokimyasal olarak ES'da tümör hücrelerinde membranöz CD99 pozitiftir ancak her zaman bu tümöre spesifik olmayıp, mezenkimal kondrosarkom, rabdomyosarkom, küçük hücreli osteosarkom, az diferansiye sinoviyal sarkom, lenfoma/lösemide de pozitif olabilir. Bazı olgular Pansitokeratin, CD57

ve NSE pozitif olabilir (111). ESTA sarkomların yaklaşık %85'i t(11;22) (q12;q24) (EWSR1-FLI-1) içerdiği için nükleer FLI-1 pozitifliği tanıda değerlidir, ancak bu belirteç ES'una spesifik bir marker değildir. Olguların büyük çoğunluğunda 22. kromozomda yer alan EWS genini içeren karşılıklı bir translokasyon vardır. Rutinde parafine gömülü dokularda, EWSR1 spesifik probları kullanılarak FISH ile bu translokasyonlar veya RT-PCR ile füzyon tanskripsiyonları saptanabilir. Ancak ESTA sarkomların yaklaşık %85'inin pozitif olduğu akılda tutulmalı ve bu belirteçlerin epiteliyal tümörlerde ve lenfomalarda da pozitif olabileceği unutulmamalıdır [9,11,15,16].



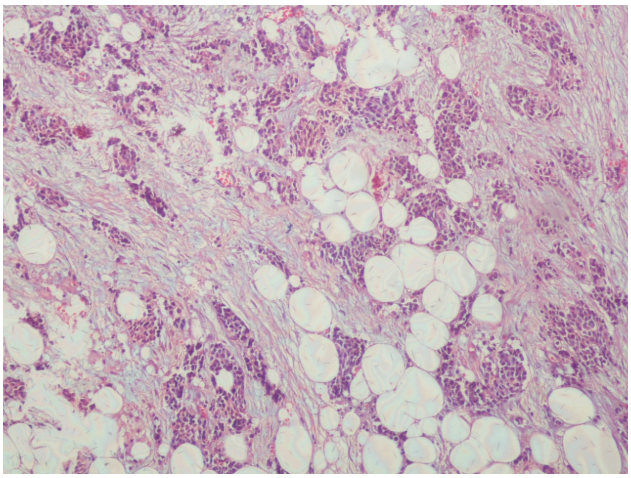
Resim 2. Ewing Sarkom; uniform yuvarlak-oval nukleuslu primitif hücrelerin diffüz proliferasyonu H&E X200.

DESMOPLASTİK KÜÇÜK YUVARLAK HÜCRELİ TÜMÖR

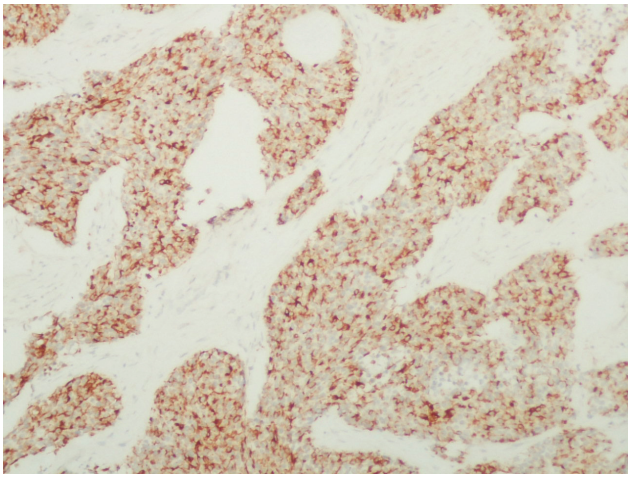
Çocukluk çağı ve ergenlik döneminde görülen oldukça agresif küçük yuvarlak hücreli bir tümördür. Sıklıkla yaygın serozal tutulum şeklinde, en sık peritoneal kavite olmak üzere toraks, santral sinir sistemi, baş-boyun lokalizasyonunda görülebilir. Tümörün kökeni bilinmemektedir fakat tümör epiteliyal, kas ve nöral belirteçler ile pozitif olup, polifenotipik diferansiyasyon göstermektedir [15].

Morfolojik olarak desmoplastik stroma içerisinde trabeküler ve adalar şeklinde küçük, yuvarlak, dar sitoplazmalı hücrelerden oluşan primitif az diferansiye malign tümördür (Resim 3). Bazen tümör hücrelerinde rozet benzeri yapılanmalar görülebilir. İmmunohistokimyasal olarak tümör hücreleri vimentin, sitokeratin, desmin, EMA ve WT-1 pozitif boyanır. Tümör hücrelerinde Desmin ve vimentin ile karakteristik olarak noktasal, paranükleer boyanma görülür (Resim 4). Ayrıca bu hücrelerde CD56, NSE, kromogranin, sinaptofizin ve S-100 fokal pozitif olabilir. Moleküler olarak ES'da gördüğümüz EWS-WT1 füzyon geni varlığı tanıda yardımcı olabilir [9,11,13].

Değişik kemoterapi protokolleri kullanılarak tedavi edilse de, DKYHT'lerde cerrahi, radyoterapi ve hatta kök hücre nakli ile genel sağ kalım %15 dolayındadır. Sıklıkla lokal rekürrensler ile seyreden, agresif gidişli bu tümörün çoğu fatal seyirlidir [17].



Resim 3. Desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümör; desmoplastik stroma içerisinde trabeküler ve adalar şeklinde küçük, yuvarlak, dar sitoplazmalı hücreler H&E X200.



Resim 4. Desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümörde desmin ile noktasal, paranükleer pozitiflik. Antidesmin X200.

SİNOVİYAL SARKOM

Sinoviyal sarkom (SS) değişik oranda epiteliyal farklılaşma gösterir, çocuk ve adolesan dönemde rabdomyosarkom ve ES'dan sonra üçüncü sıklıkta görülür. Histolojik olarak bifazik (epiteliyal ve iğsi) ve monofazik (epiteliyal veya iğsi) olarak görülebilir. Özellikle az diferansiye tip (%10 dolayında) primitif küçük yuvarlak hücrelerden oluşur, daha agresif gidiş gösterir ve bu yaş grubunda görülen diğer küçük yuvarlak hücreli tümörler ile morfolojik olarak karışabilir.

Tümörlerin çoğu üst ve alt ekstremite diz ve dirsek gibi büyük eklem komşuluğunda daha nadir olarak gövde, baş-boyun ve visseral organlarda görülebilir [9]. İmmunohistokimyasal olarak hücreler sitokeratinler (CK7,8,18, CK19), EMA, bcl-2, TLE1 pozitiftir. CD99 olguların %70'inde pozitiftir [13]. Özellikle morfolojik olarak karışıklığa yol açabilecek az diferansiye tipte CK7 ve CK19 pozitiftir. Moleküler olarak karakteristik t(X;18) (p11;q11) translokasyonu vardır ve tanıda kullanılabilir [9,11].

Az diferansiye morfolojide ki SS, en sık akciğere metastaz yapar ve tanı anında (%10 olguda) metastaz görülebilir. Tedavide geniş eksizyon ilk seçenektir. Mikroskopik-makroskopik kalıntı hastalıkta RT veya nüks-metastatik hastalıkta KT kullanılmaktadır. Prognozda histolojik diferansiyasyon yanı sıra tümör boyutu, kemik ve nörovasküler invazyon önemlidir [9].

MEZENKİMAL KONDROSARKOM

Nadir görülen, genç erişkin dönemi sarkomu olup, "primitif" (embriyonel) tümörlerin ayırıcı tanısına giren yumuşak doku kaynaklı nadir bir tümördür. Daha çok maksilla, mandibula olmak üzere vertebra gibi yassı kemiklerde görülür. Histolojik olarak bifazik morfolojidedir; hemanjioperistomatöz damar çatısının izlendiği küçük yuvarlak hücre tabakaları yanı sıra benign kıkırdak ve kemik heterolog elemanları ya da daha nadir düşük gradeli kondrosarkom alanları izlenebilir. Genellikle iki komponent arasındaki geçiş keskin sınırlıdır ve özellikle tru-cut iğne biyopside baskın komponent yönünde tanı yanılgısı oluşturabilir. Küçük hücreli alanlar ES/PNET, küçük hücreli osteosarkom, az diferansiye sinoviyal sarkom ve hatta rabdomyosarkomu andırabilir. İmmunohistokimyanın katkısı sınırlıdır, kondroid alanlar S-100, küçük yuvarlak hücreli alanlar CD99 pozitiftir. Epiteliyal ve myoid belirteçler negatiftir ve bu tümörler karakteristik olarak NR4A3 yeniden düzenlenmesi gösterebilir [13,16].

Agresif ve yüksek gradeli malign tümörler olmasına rağmen, metastazları 10-20 yıl sonra sıklıkla akciğerde görülür [16].

YUVARLAK HÜCRELİ/MİKSOİD LİPOSARKOM

Özellikle çocuk ve genç erişkinlerde görülen yuvarlak hücreli/miksoid liposarkom, tüm liposarkomların %20'sini oluşturur. Proksimal ekstremite özellikle alt ekstremite derin yumuşak dokuda görülür. Mikroskopik olarak uniform primitif küçük yuvarlak hücreler ve miksoid stromada karakteristik dallanan vasküler çatıdan oluşan malign tümördür. Miksoid liposarkomda yuvarlak hücre komponenti varlığı ve oranı önemlidir. %5'den fazla yuvarlak hücreli komponent var ise yüksek gradeli liposarkom olarak isimlendirilir. Yuvarlak hücreli komponent %10'dan az ise metastaz oranı %25'in altında iken, yuvarlak hücreli komponent %25'ten fazla ise metastaz oranı %60'lara çıkmaktadır. Moleküler olarak olguların %95'inde t(12;16) (q13;p11) translokasyonu vardır ki bu da FUS-DDIT3 gen füzyonu gösterir [18].

KÜÇÜK HÜCRELİ OSTEOSARKOM

Tüm osteosarkomların yaklaşık %2'sini oluşturur, en sık 2. dekadda görülür. Küçük, uniform, yuvarlak-iğsi hücreli alanlar ve odaksal ya da "dantel" benzeri malign osteoidin eşlik ettiği bifazik morfolojide görülür. Nadir ve oldukça kötü prognozlu olan bu tümörün ayırıcı tanısında lenfoma/lösemi, ES, az diferansiye sinoviyal sarkom vardır. Tipik olarak diz çevresinde metafizo-diafizer yerleşimli kitleler şeklinde karşımıza çıkar. Histokimyasal olarak osteoid daha çarpıcı görülebilir ancak tanı için şart olmadığı belirtilmektedir. İmmunohistokimyasal olarak tanı değeri olan spesifik immunohistokimyasal belirteç ve spesifik moleküler translokasyon yoktur. Bu tümörlerde CD99 pozitifliği bildirilmiştir. Diğer osteosarkom tiplerine

göre daha kötü prognozludur ve sıklıkla akciğere metastazı yapar. En önemli prognostik belirteç, kemoterapi sonrası gözlenen nekroz oranı olup, rezeksiyon materyalinde %90 üzeri ise sağ kalım biraz daha uzundur [16].

MALİGN PERİFERİK SİNİR KILIFI TÜMÖRÜ

Çocukluk çağında nörofibromatozis tip 1 zemininde gelişebileceğinden, sarkom ayırıcı tanısında kesinlikle olmalıdır. Çocuklarda erişkinlere göre daha sıktır. Genellikle sinir kılıfı ilişkili olduğundan majör sinir pleksusları (siyatik, sakral, brakial) boyunca yerleşir ve daha çok ekstremitelerde görülür. Çocukluk çağında erişkinlere oranla primitif nöroektodermal tümörler ile örtüşme gösteren ilkel komponent içerir. Tipik morfolojisi iğsi hücreli bir sarkom olup, tipik virgül şeklinde "ondülan" nukleusa sahip dalgalı demetler oluşturur. Hücresel ve miksoid alanlar birbiri ile iç içe yerleşim gösterir. Bu tümörlerde özellikle mitoz sayısı maligniteyi belirlemede önemlidir. İmmunohistokimyasal olarak tümör hücreleri S-100, myelin basic protein, GFAP ve EMA pozitiftir [9].

Tedavisi diğer tümörlerde olduğu gibi geniş cerrahi eksizyon ve mikroskobik rezidüel hastalıkta radyoterapidir. Kemoterapiye genellikle yanıt yoktur ve prognozu kötüdür [9].

İNFANTİL FİBROSARKOM

En sık yaşamın ilk 4 yılı içinde görülür, bir yaş altındaki yumuşak doku tümörlerinin %25-30'unu oluşturur ve bu yaş grubunda infantil tip olarak kabul edilir. Daha çok ekstremite distali derin yumuşak dokuda görülmekle birlikte, gövde, baş-boyun, retroperiton ve mezenter yerleşimli olabilir [19]. Mikroskopik olarak hemanjiperistomatöz damar çatısının seçildiği uniform, ovoid nukleuslu iğsi sitoplazmaya sahip hücrelerin diffüz proliferayosyonu vardır. Stroma değişken olabilir, kollajenden zengin ya da gevşek ve miksoid olabilir. İmmunohistokimyasal olarak SMA ve desmin pozitif olabilir. Moleküler olarak t(12;15) (p13;q25) translokasyonu ve ETV6 ve NTRK3 genlerinde füzyon tanımlanan moleküler değişikliklerdir [9,19].

Ayırıcı tanısında az diferansiye sinoviyal sarkom, rabdomyosarkom, ES/PNET düşünülmeli, klinik, morfolojik ve immunohistokimyasal ve hatta moleküler incelemeler tanıda kullanılmalıdır [9,19].

ALVEOLAR SOFT PART SARKOM

Klinik ve morfolojik olarak kendine özgü bir tümör grubu olup, adolesan yaş grubunda görülür. Oldukça nadirdir, tüm sarkomların %1'den azını oluşturur. Çocukluk çağında rabdomyosarkom gibi baş-boyun bölgesinde daha çok orbita ve ağız boşluğunda yerleşme eğilimindedir. Tanı anında sıklıkla akciğer metastazı vardır. Morfolojik olarak alveolar çatıya tutunan geniş eozinofilik pembe sitoplazmalı tümöral hücerelerden oluşur. Tümör yoğun fibröz bantlar ile trabeküllere ayrılmış görünümdedir. Santralde kohezyon kaybı gösteren hücreler pseudo-alveolar bir patern oluşturur. Histokimyasal olarak tümör hücrelerindeki kristaloid yapıdaki sekret materyal PAS ve dPAS pozitiftir. İmmunohistokimyasal olarak bu hücrelerde MyoD1 negatif veya sitoplazmik pozitif olabilir. Nükleer TFE3 pozitifliği tanıda yardımcıdır. Desmin ve S-100 fokal pozitif; HMB45, sitokeratin, EMA, sinaptofizin, Kromogranin negatiftir. Moleküler olarak ise TFE3-ASPL gen füzyonu ile sonuçlanan der [17] t(X;17) (p11;q25) translokasyonu vardır. Ayırıcı tanısında alveolar RMS ve granüler hücreli tümör vardır [9,20].

Tedavisi cerrahi, kemoterapi ve RT'dir. Akciğer metastazı ve nüksler ile seyreder. Beş yıllık sağ kalım %50'dir [9,21].

YUMUŞAK DOKUNUN MALİGN RABDOİD TÜMÖRÜ

Malign rabdoid tümör sıklıkla çocuklarda, konjenital olarak görülebilen kökeni belirsiz nadir bir sarkomdur. Derin yumuşak doku kalça-omuz ve visseral iç organlarda (GİS, karaciğer, kalp, mesane ve beyin) görülebilir. Mikroskopik olarak sellüler bir tümör olup, poligonal hücre kümelerinden oluşur. Nadiren küçük yuvarlak hücreli komponentte içerebilir. İmmunohistokimyasal olarak çoğu olguda sitokeratin, EMA, CD99 ve nöroendokrin belirteçler pozitiftir

ve tipik olarak INI1 ekspresyon kaybı vardır [13]. Ayırıcı tanısında epiteloid sarkom, mezenkimal kondrosarkom, rabdomyosarkom ve az diferansiye sinoviyal sarkom vardır [22].

Tedavisi cerrahidir. Kemoterapi genellikle etkisizdir. Prognozu kötüdür. Sıklıkla lokal rekürrens ve uzak metastaz görülür [22].

ANDİFERANSİYE veya KÖTÜ DİFERANSİYE SARKOM

Sarkom tanısı ve tiplendirme içim dikkatli histolojik, immunohistokimyasal ve moleküler inceleme şarttır. Bununla birlikte, kapsamlı bir değerlendirmeye rağmen, bazı sarkomlara tanı koymak olanaksızdır. İmmunohistokimyasal olarak hücrelerde diferansiyasyon kaybı var ve spesifik translokasyon yoksa bu tümörler farklılaşmamış veya kötü diferansiye sarkomlar olarak sınıflandırılır. Bu tümörler genellikle morfolojik olarak ES gibi görünen bazı özelliklere sahiptir, ancak tüm kriterleri karşılayamaz ve spesifik bir translokasyona sahip değildirler. Agresif seyredebilen bu tümör grubu nadir görülmesi nedeniyle tedavisi açısından standart tedavi protokolü yoktur [9].

SONUÇ

Çocukluk çağı malign yumuşak doku tümörlerinde prognoz, çoğunlukla hastalığın tanı anındaki yayılımı, tümörün köken aldığı bölge ve seçilen tedavi tipine bağlı olarak değişmekle birlikte tümörün tanısı ve histolojik tipi, hastanın morbidite ve mortalitesini belirler. Bu tümörlerin tanısında, morfoloji yanı sıra ek immunohistokimyasal boyamalar önemlidir. Son yıllarda bu tümörlerde ayırıcı tanıda zorluk yaşanan olgularda tanı amaçlı hatta prognozu belirlemede moleküler incelemeler de büyük önem kazanmıştır [4,5]. Bu derlemede, özellikle ayırıcı tanısında zorluk yaşanan, morfolojik olarak örtüşen ve nadir görülen çocukluk çağının primitif küçük yuvarlak hücreli tümörler ve ayrıcı tanıları özetlenmiştir.

Günümüzde kanser tedavisi seçimi, tümörlerin metastaz yaparken artan genetik heterojenitesine rağmen, tümörün moleküler özelliklerinden çok tümörün köken aldığı organa ve histolojik tipine dayanmaktadır. Ancak tümör biyolojisi konusundaki anlayışımız geliştikçe, tedaviye duyarlılığı öngörülen faktörlerin artan sayısı tespit edilebilecek ve tedaviyi yönlendirmek için hem yeni hedeflenmiş biyolojik ajanlar hem de kemoterapi protokolleri kullanılabilecektir [23].

Çocukluk çağı primitif yumuşak doku tümörlerinin sağaltımında multidisipliner yaklaşım çok önemlidir. Tedavinin planlanabilmesi için doğru tanı, özellikle doku tanısı, sonrasında da kemoterapi ve radyoterapiyle pek çok disiplininin birlikte çalışması ile iyi sonuçlara ulaşmak olasıdır.

KAYNAKLAR

1. Yaman Bajin I, Kutluk T. Çocukluk çağı kanserlerinin epidemiyolojisi ve risk faktörleri. Kanser gundemi dergisi. 2016; 4/1-2:21-25. Available from: http://www.kanservakfi.com/upload/file/nisan2016_kanser-gundemi.pdf
2. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer. Third edition. Cancer. 2005;103:1457-67. https://doi.org/10.1002/cncr.20910
3. Kutluk MT, Yeşilipek A. Turkish National Pediatric Cancer Registry 2002-2008 (Turkish Pediatric Oncology Group and Turkish Pediatric Hematology Society). J Clin Oncol. 2017; 31. https://doi.org/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.10067
4. Rajwanshi A, Srinivas R, Upasana G. Malignant small round cell tumors. J Cytol. 2009;26(1):1-10. https://doi.org/10.4103/0970-9371.54861
5. Picarsic J, Reyes-Múgica M. Phenotype and immunophenotype of the most common pediatric tumors. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2015;23(5):313-26. https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000068
6. Chen X, Pappo A, Dyer MA. Pediatric solid tumor genomics and developmental pliancy. Oncogene. 2015;34(41):5207-15. https://doi.org/10.1038/onc.2014.474
7. Allen-Rhoades W, Whittle SB, Rainusso N. Pediatric Solid Tumors of Infancy: An Overview. Pediatr Rev. 2018;39(2):57-67. https://doi.org/10.1542/pir.2017-0057
8. Rajwanshi A, Srinivas R, Upasana G. Malignant small round cell tumors. J Cytol. 2009;26(1):1-10. https://doi.org/10.4103/0970-9371.54861
9. Merchant MS, Mackall CL. Current approach to pediatric soft tissue sarcomas. Oncologist. 2009;14(11):1139-53. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2009-0160
10. Kapoor G, Das K. Soft tissue sarcomas in children. Indian J Pediatr. 2012;79(7):936-42. https://doi.org/10.1007/s12098-011-0560-4
11. Chang CC, Shidham VB. Molecular genetics of pediatric soft tissue tumors: clinical application. J Mol Diagn. 2003;5(3):143-54. https://doi.org/10.1016/S1525-1578(10)60466-7
12. D'cruze L, Dutta R, Rao S, R A, Varadarajan S, Kuruvilla S. The role of immunohistochemistry in the analysis of the spectrum of small round cell tumours at a tertiary care centre. J Clin Diagn Res. 2013;7(7):1377-82. https://doi.org/10.7860/JCDR/2013/5127.3132

13. Magro G, Longo FR, Angelico G, Spadola S, Amore FF, Salvatorelli L. Immunohistochemistry as potential diagnostic pitfall in the most common solid tumors of children and adolescents. Acta Histochem. 2015;117(4-5):397-414. https://doi.org/10.1016/j.acthis.2015.03.011
14. Orhan D (Ed). Pediatrik Tümör Patolojisi. Izmir, O'tıp Kitapevi; 2015.
15. Choi EY, Gardner JM, Lucas DR, McHugh JB, Patel RM. Semin Diagn Pathol. 2014;31(1):39-47. https://doi.org/10.1053/j.semdp.2014.01.002
16. Wei S, Siegal GP. Round cell tumors of bone: an update on recent molecular genetic advances. Adv Anat Pathol. 2014;21(5):359-72. https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000036
17. Lar DR, Su WT, Wolden SL, et al. Results of multimodal treatment for desmoplastic round cell tumors. J Pediatr Surg. 2005;40: 251-255. https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2004.09.046
18. Bahrami A, Truong LD, Ro JY. Undifferentiated tumor: true identity by immunohistochemistry. Arch Pathol Lab Med. 2008;132(3):326-48. https://doi.org/10.1043/1543-2165(2008)132[326:UTTIBI]2.0.CO;2
19. Ferrari A, Orbach D, Sultan I, Casanova M, Bisogno G. Neonatal soft tissue sarcomas. Semin Fetal Neonatal Med. 2012;17(4):231-8. https://doi.org/10.1016/j.siny.2012.05.003
20. Folpe AL, Deyrup AT. Alveolar soft-part sarcoma: a review and update. J Clin Pathol. 2006;59(11):1127-32. https://doi.org/10.1136/jcp.2005.031120
21. Williams A, Bartle G, Sumathi VP, et al. Detection of ASPL/TFE3 fusion transcripts and the TFE3 antigen in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue in a series of 18 cases of alveolar soft part sarcoma: useful diagnostic tools in cases with unusual histological features. Virchows Arch. 2011;458(3):291-300. https://doi.org/10.1007/s00428-010-1039-9
22. Alaggio R, Boldrini R, Di Venosa B, Rosolen A, Bisogno G, Magro G. Pediatric extra-renal rhabdoid tumors with unusual morphology: a diagnostic pitfall for small biopsies. Pathol Res Pract. 2009;205(7):451-7. https://doi.org/10.1016/j.prp.2009.01.003
23. Dean A, Byrne A, Marinova M, Hayden I. Clinical Outcomes of Patients with Rare and Heavily Pretreated Solid Tumors Treated according to the Results of Tumor Molecular Profiling. Biomed Res Int. 2016; 2016: 4627214. https://doi.org/10.1155/2016/4627214

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2019;9(1):10-16
doi:10.5222/buchd.2019.74508

Özgün Araştırma / *Research Article*

A Taste Preference Study in Pediatric Patients: Paracetamol and Ibuprofen

Pediyatrik Hastalarda Bir Tat Tercihi Çalışması: Parasetamol ve İbuprofen

Elif Aksöz
Selçuk Yazıcı
Oğuzhan Korkut
Nebahat Yılmaz
Tanju Çelik

ABSTRACT

Objective: *Ibuprofen and paracetamol are two of the most commonly used medicines to treat fever in children. In pediatric patients, good taste is the most important factor for completing treatment. Taste preferences might differ in children from different cultures and countries. The aim of this study is to determine the preparations of paracetamol and ibuprofen preferred in terms of taste and smell in the treatment of children on an ambulatory basis in Turkey.*
Method: *In this study, two different paracetamol and two different ibuprofen liquid formulations were evaluated. The study population consisted of 145 children (71 girls, 74 boys) with a complaint of fever at a mean age of 5.69±2.93 years. A questionnaire was prepared for assessing the demographic variables and compliance and a "5-point facial hedonic scale" was added to the form for evaluating the taste and smell of drugs by children. After the end of treatment parents filled out the forms completely and brought them back during the check-up examination.*
Results: *There was no statistically significant difference between the taste and smell preference of different paracetamol or ibuprofen preparations. However, the increase in taste and smell scores was accompanied with a significant decrease for the need of additional nutrients and spitting behavior.*
Conclusion: *As a conclusion all of paracetamol, and ibuptofen preparations are generally acceptable as for their taste and smell. However, prescribing the children a palatable antipyretic will decrease the difficulties experienced by their parents and increase the compliance of the patient to the medicine.*

Keywords: *Child, paracetamol, ibuprofen, taste, smell*

ÖZ

Amaç: *İbuprofen ve parasetamol, çocuklarda yüksek ateş tedavisi için en sık kullanılan ilaçlardır. Pediatrik hastalarda, ilacın tadının sevilmesi tedaviyi tamamlamak için en önemli faktördür. Tat tercihleri, farklı kültür ve ülkelerdeki çocuklarda farklı olabilir. Bu çalışmanın amacı, Türkiye'de ayakta tedavi gören çocuklarda tat ve koku açısından hangi parasetamol ve ibuprofen preparatlarının tercih edildiğini belirlemektir.*
Yöntem: *Bu çalışmada, iki farklı parasetamol ve iki farklı ibuprofen sıvı formülasyonu değerlendirilmiştir. Çalışma popülasyonu, yaş ortalamaları 5,69±2,93 olan 145 çocuktan (71 kız, 74 erkek) oluşmuştur. Demografik değişkenlerin ve uyumluluğun değerlendirilmesi için bir anket hazırlanmış ve çocukların ilaçların tadı ve kokusunu değerlendirmeleri için formda "5 puanlık bir hedonik yüz ölçeği" eklenmiştir. Tedavinin bitiminden sonra ebeveynler tüm formu doldurup kontrol muayenesi sırasında geri getirmişlerdir.*
Bulgular: *Farklı parasetamol veya ibuprofen preparatlarında, tat ve koku tercihleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bununla birlikte, tat ve koku puanları artıkça, ek besin gereksinimi ve tükürme davranışında önemli bir düşüş görülmüştür.*
Sonuç: *Sonuç olarak, ibuprofen veya parasetamol preparatlarının tamamı, lezzet açısından genel olarak kabul edilen ilaçlardır. Sonuçta, bir çocuk için hoşa giden tadı olan antipiretik bir ilaç reçete edilmesi, ilacı verirken ebeveynlerin yaşadığı zorlukları azaltacak ve hastanın ilaç uyumunu artıracaktır.*

Anahtar kelimeler: *Çocuk, parasetamol, ibuprofen, tat, koku*

Alındığı tarih: 02.05.2018
Kabul tarihi: 22.10.2018
Online Yayın tarihi: 14.03.2019

Elif Aksöz
Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı,
Çağış Kampüsü,
Balıkesir, Türkiye
aksoz@balikesir.edu.tr
ORCİD: 0000-0002-4827-804X

S. Yazıcı 0000-0002-6526-9460
Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı,
Balıkesir, Türkiye

O. Korkut 0000-0002-2057-4197
Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı,
Balıkesir, Türkiye

N. Yılmaz 0000-0002-6711-8498
S. B. Atatürk Şehir Hastanesi,
Çocuk Hastalıkları Bölümü,
Balıkesir, Türkiye

T. Çelik 0000-0003-3522-9406
S. B. Dr Behcet Uz Çocuk Hastanesi,
Çocuk Hastalıkları Bölümü,
İzmir, Türkiye

This study was presented as a poster presentation at the 23th National Congress of the Turkish Pharmacology Society, 7-10 September 2015, Ankara, Turkey.

© Telif hakkı İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne aittir. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır.
Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.
© Copyright İzmir Dr. Behçet Uz Children's Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing.
Licenced by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

INTRODUCTION

Fever is one of the most common reasons for referral to pediatricians and medication use [1]. Guidelines recommend treatment of febrile children at home unless the presence of a serious underlying problem. Paracetamol or ibuprofen is recommended for the medical treatment of fever in the current guidelines [2,3]. According to the pediatricians, good taste of a drug and ease in swallowing, determine the difference between success and failure in treatment [4].

Unpleasant taste is reported to be the biggest obstacle for completing treatment in 90% of the pediatric patients [5]. Although there are many studies about medication use and palatability in children, most studies have focused on antibiotics. Furthermore, in some studies, the tastes of medicines manufactured for kids were evaluated in healthy adult volunteers [6]. Actually, it ihas been shown that taste preferences of children are different from adults (7). As opposed to adults, children have a higher tendency to choose sweet and salty nutrients. This could be explained by their need for energy and minerals during the rapid stages of growth, relevant to the fact that many edibles rich in energy (eggs, mother's milk, fruits) are tastable [8]. A few number of studies have revealed the antipyretic medications preferable in terms of taste and smell by obtaining information directly from children [9-11]. However, all of these studies were carried out in localized hospital environment. It was considered that children may be affected by the hospital conditions.

In addition, children from different cultures and countries suggest that taste preferences might differ [12]. Bubble gum and grapes are more preferred in USA, citrus, red berries and also liquorice in Europe and Scandinavia [13]. In this case, regional and ethnic variations should also be taken into consideration in deciding the taste of the drugs [14].

Against this background the purpose of this study is to answer the research question: "Which preparations of paracetamol and ibuprofen are preferred in terms of taste and smell in ambulatory pediatric patients in our country?"

MATERIALS and METHODS

Ethics

The study protocol was approved by the Institutional Ethics Committee of Balikesir University (2013/025).

Procedure

Our study was conducted in three different centers between the dates of July 2013-July 2014. A questionnaire consisting of 18 questions was prepared in order to reveal which commonly prescribed antipyretic drugs are preferred by children in terms of taste and smell. The demographic characteristics were questioned on the form, as well as the person who administered the medication, previous use of the same medication, spitting or vomiting after intake, whether or not additional nutrients are needed together with the drug and compliance. A "5-point facial hedonic scale" was added to the form for evaluating the taste and smell of drugs by children. The 'facial hedonic scale' and working procedure was announced to each subject's parents by the officials (researcher, doctor or nurse). After taking the medicine, parents were asked to encourage the child answer the questions "How do you like the taste of this medicine ?" and "How do you like the smell of this medicine?" and indicate their preferences by marking the appropriate face on a 5-point facial hedonic scale. If more than one medication has been prescribed the child was told to take antipyretic first not to be affected by the taste of other medications. The parents of the patient to whom antipyretic medication was prescribed were asked to mark the taste and smell scale of the form after the use of the first dose, fill out the entire form after the end of treatment and to bring it back in control. When the evaluation forms were brought back, the responses were recorded and were converted to a numeric score: "1- super bad, 2- bad, 3- may be good or may be bad, 4- good, 5- super good."

The physician who planned the treatment decided which drug to be prescribed in this study. The researchers did not intervene in the choice of drugs

and no randomization was performed among the patients.

Participants

The patients aged 2-11 years, who were referred with a complaint of fever, and whose the treatment will be done at home were included in the study. The patients who had a developmental defect, comorbid chronic disease, a disease that requires hospitalization, and a medical story of allergy to the evaluated drugs were excluded in the study.

Drugs

Four different widely used antipyretic liquid formulations with different sweeteners and/or flavors, two paracetamol and two ibuprofen in pharmaceutical content, were evaluated in our study. The appropriate dose that fits the child's age and weight was prescribed.

The medicines studied were ibuprofen 100 mg/5 mL (Zentiva, Istanbul, Turkey and Atabay, Istanbul, Turkey), paracetamol 120 mg/5 mL (GlaxoSmithKline (GSK), Istanbul, Turkey) and paracetamol 250 mg/5 mL (GSK, Istanbul, Turkey) oral liquids (Table 1).

Data analysis

The SPSS 15.0 package program was used for statistical analyses. G*Power Version 3.1 was used for calculation of sample size. Minimum sample size for each of the drug group was calculated as 32 by taking Power 0.80 and Effect size 0.30 for df3. The Kruskal-Wallis test was used to determine whether there was a statistically significant difference between the scores given to taste and smell to drugs used in our study. Spearmans' nonparametric correlation analysis was used to evaluate whether there was any relationship between child's age, weight, height, mother's age, mother's and father's education, family income level and taste and smell scores, between scores of taste and smell and additional nutrient utilization, compliance and spitting. The mean age of 4 groups for age was compared with ANOVA. Chi-square tables are made separately for each of the gender and underlying disease status.

RESULTS

A total of 300 families were reached, of these 186 were brought back the form and 145 went on to have a study and data collected (41 did not fill out the entire form). 74 (51%) of 145 children included in the study were boys and 71 (49%) were girls, their average age was 5.69±2.93 years (Table 2). The majority (% 64.1%) had received a diagnosis of upper respiratory tract infections (Table 3).

Table 2. Descriptive data according to the drug used.

Drug	Gender (%51 M,%49 F)	Age (±SD) (5.69 ±2.93)
Ibuprofen (Zentiva-100 mg)	18 M,12 F	5.47±2.60
Ibuprofen (Atabay-100 mg)	19 M,17 F	3.24±1.09
Paracetamol (GSK-120 mg)	19 M,25 F	5.95±3.27
Paracetamol (GSK-250 mg)	18 M,17 F	8.06±1.91

GSK: GlaxoSmithKline

Table 3. Distribution of the children who participated in the study according to the diagnosis.

Diagnosis	Number	%
Upper respiratory tract infections	93	64.13
Lower respiratory tract infections	12	8.27
Urinary tract infections	6	4.13
Other	34	23.44

Table 1. Combinations of drugs used in our study.

Manufacturer	Active ingredient	Sweetener	Flavor
Zentiva	Ibuprofen 100 mg/5 ml	Sodium Saccharin, Sorbitol	Citrus oil
Atabay	Ibuprofen 100 mg/5 ml	Sucrose	Orange Flavor
GlaxoSmithKline	Paracetamol 120 mg/5 ml	Sorbitol, Sucrose	Strawberry Flavor
GlaxoSmithKline	Paracetamol 250 mg/5 ml	Sorbitol, Sucrose	Orange Flavor

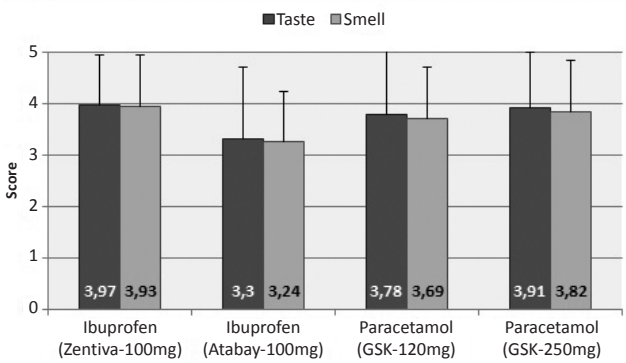


Figure 1. The taste and smell scores of the drugs. GSK: GlaxoSmithKline

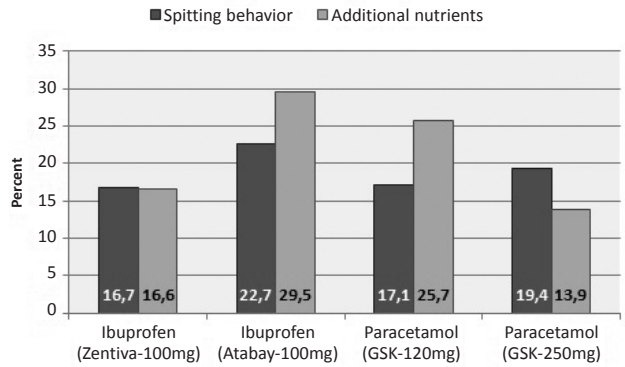


Figure 2. The percent of the need for additional nutrients and the spitting behavior with the drugs. GSK: GlaxoSmithKline

There was no statistically significant difference between the taste and smell of different drugs (Figure 1). However, there was a strong positive directional correlation (r=0.973) between the taste and scent scores of children (p=0.001). Although not statistically significant, the favourite drug of children who participated in the study in terms of both taste and scent was ibuprofen syrup (Zentiva) that was orange-scented and contained sucrose and aspartame as sweetener. The least popular medication in terms of both taste and odor scent was an orange-flavored ibuprofen syrup (Atabay) containing sucrose as a sweetener. In the children who participated in the study, with the increase of the scores of taste and smell, spitting behavior and the need for additional nutrients significantly decreased ($p<0.05$). However, when different medication were used, no statistically significant difference between the spitting behavior and the need for additional nutrients was observed (Figure 2).

Any significant relationship was not observed between the scores of taste and smell and the child's age, weight, height, medication used before, mother's age, mother's and father's education and family income level. There is no difference between the groups in terms of gender, age and underlying disease status.

Although there was not a statistically significant relationship, it was detected that the taste and smell scores of children were compatible with compliance to treatment rates. Rate of compliance to top- rated ibuprofen (Zentiva) was 96.7%, while it was found as 100% to the second top-rated medication paracetamol (GSK-250 mg) (Figure 3).

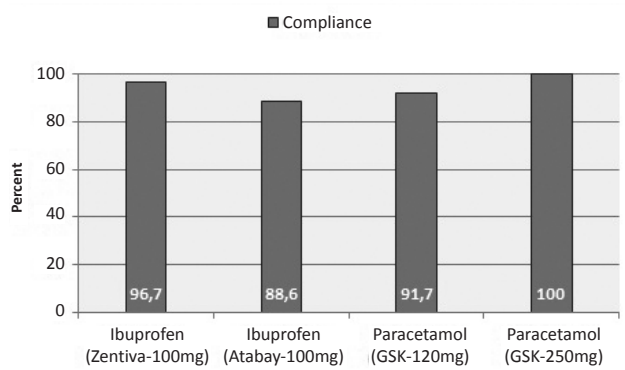


Figure 3. The percent of compliance to the drugs. GSK: GlaxoSmithKline

DISCUSSION

Four different widely used antipyretic liquid formulations containing paracetamol or ibuprofen were studied in our study. There were no statistically significant difference between preferences of children for these medication in terms of taste and smell. Our results suggest that all ibuprofen and paracetamol preparations are overall easily accepted drugs. Although not statistically significant, interestingly, the most and the least liked drug was also ibuprofen.

Good taste is the most important factor in medication compliance in pediatric age group. In a study in UK, three drugs containing paracetamol, ibuprofen and codeine have been compared and ibuprofen

syrup has been the favorite drug in terms of the taste [9]. However, in another study still in UK, paracetamol and ibuprofen containing drugs were compared and the flavors of drugs were appreciated equally [10]. Celebi et al. [11] also have failed to find a significant difference between paracetamol and ibuprofen in their work. In our study, no significant differences were found between paracetamol and ibuprofen in accordance with previous studies.

The bitter taste of medicines may be masked by covering original medication (dragee, tablet, or capsule) with a layer or film of sugar in adults [8]. But, usually liquid formulations are manufactured for children as they are unable to swallow capsules and tablets [15]. Unfortunately, the bitter taste is more intense in liquid formulations. For this reason, sweeteners and flavorings are added to the formulation to mask the bitter taste and to facilitate intake [16]. In our study, although it was not statistically significant, the active ingredient of both the most popular and the least popular medication was ibuprofen. But their sweeteners and flavours were different from each other. Sodium saccharin, and sorbitol were used as sweeteners in the most popular drugs, when sucrose was used in the least popular one. Smith et al. [9] reported that sucrose as a sweetener was not liked. Mennella et al. [6] reported that the bitter taste of sucrose supresses the taste of many bitter substances, depending on both substances and the genetic diversity between people. Rate of compliance to the least- rated ibuprofen syrup was found as 88.6%. When sorbitol and sodium saccharin were added as sweetener to the same substance, children liked the medication more and adherence rate increased to 96.7%. This has suggested that the palatability of different brands/ formulations of the same drugs put in the market by different companies may differ depending on their contents of sweeteners and flavors independent of the ingredients; as a result acceptability may vary. İnterestingly, compliance to the 250 mg/scale form of paracetamol, was observed as 100%. It was thought that this is due to the fact that this drug was prescribed for older children.

It has been reported that our perception about taste of the food is in fact based on our sense of smell [17] People can perceive the sense of only 5 different tastes with receptors on the tongue (sweet, sour, bitter, salty and umami) [18]. But, with the sense of smell, one can distinguish tens of thousands of different molecules from the air also. In fact, approximately 80-90% of taste perception is due to the sense of smell [19]. Similarly, our study revealed a strong and directional positive relationship between scent and taste scores given to the prescribed medication.

When children don't like the taste of the drug they may spit it or vomit [20]. This condition is less frequently seen as much as the taste gets better. It is also observed in our study that the spitting behavior significantly decreased ($p<0.05$) as much as the scores for the taste and smell increased. Sometimes families need to provide additional food with drugs in order to convince the child to take the medicine. In addition, when the scores of taste and smell increased, the need for additional nutrients also significantly ($p<0.05$) decreased in all groups.

El-Chaar et al. have shown that previous experience with liquid preparations does not affect the taste scores. Also in our study, child's previous use of the medication did not alter the taste scores. It has also been observed that demographic variables such as age, gender, economic status of the family or education have no effect on childrens' drug choice.

One of the limitations of this work is that it covers a limited area of Turkey. Thus genetic variation plays a role in taste perception, a more extensive study covering different regions could be more useful. Furthermore, our study includes sick children with high fever. The senses of taste and smell of these children may be damaged due to the diseases. This could also affect the results. However, considering that these medications are used by children who are already ill, this event can be regarded as an advantage for study. It has been reported that post-marketing palatability and acceptability studies can be performed on real patients [22]. Another point is that, in many children, many other medications are prescribed meanwhile. Antipyretics were taken the first and once the decision was made the treatment with other drugs continued to prevent scores being affec-

ted by these drugs.

In conclusion, our results suggest that all ibuprofen and paracetamol preparations are overall easily acceptable drugs in terms of their palatability. Many of the pediatric formulations are tested by the adults but not by the children in the development stage, for ethical reasons [23]. Local studies have potentially significant impact on producing more palatable medicines for children and on reducing global child mortality [24]. Prescribing a drug with an enjoyable taste to a child will reduce the difficulties parents experience while giving the medication and will enhance the compliance of the patient to medication. Thus, the continuity of treatment will be provided and more successful clinical results will be obtained.

Conflict of interest statement

No conflict of interest has been declared by the authors.

Funding statement

The authors of this research did not receive any specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

REFERENCES

1. Serwint JR, Thoma K, Dabrow SM, Hunt LE, Barratt MS, Shope TR, et al. Comparing patients seen in pediatric resident continuity clinics and national ambulatory medical care survey practices: a study from the continuity research network. Pediatrics. 2006;118:849-58.
   Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16923927
2. Wong T, Stang AS, Ganshorn H, Hartling L, Maconochie IK, Thomsen AM, et al. Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children. Evidence-Based Child Health. 2014;9:675-729.
   https://doi.org/10.1002/ebch.1978
3. Chiappini E, D'Elios S, Mazzantini R, Becherucci P, Pierattelli M, Galli L, et al. Adherence among Italian paediatricians to the Italian guidelines for the management of fever in children: a cross sectional survey. BMC Pediatr. 2013;13:210.
   Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3878332&tool=pmcentrez&rendertype=abstract doi:10.1186/1471-2431-13-210.
4. Winzenburg G D-BS. Industry perspective on palatability testing in children-two case studies. 2009;435(2012):139-42.
   https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.05.057
5. Walsh J, Cram A, Woertz K, Breitkreutz J, Winzenburg G, Turner R, et al. Playing hide and seek with poorly tasting paediatric medicines : Do not forget the excipients. Adv Drug Deliv Rev. 2014;73:14-33.
   Available from: doi:10.1016/j.addr.2014.02.012.
6. Mennella JA, Reed DR, Mathew PS, Roberts KM, Mansfield CJ. "A spoonful of sugar helps the medicine go down": bitter masking by sucrose among children and adults. Chem Senses. 2015;40(1):17-25.
   https://doi.org/10.1093/chemse/bju053
7. Ivanovska AV, Carin MA. Pediatric drug formulations: A review of challenges and progress. 2015;134(2):361-72.
   https://doi.org/10.1542/peds.2013-3225
8. Mennella JA, Spector AC, Reed DR, Coldwell SE. The bad taste of medicines: Overview of basic research on bitter taste. Clin Ther. 2013;35(8):1225-46.
   Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2013.06.007.
9. Smith CJ, Sammons HM, Fakis A, Conroy S. A prospective study to assess the palatability of analgesic medicines in children. 2012;655-63.
   https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2012.06050.x
10. McIntyre J, Hull D. Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever. Arch Dis Child [Internet]. 1996;74(2):164-7.
    Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1511501&tool=pmcentrez&rendertype=abstract.
    https://doi.org/10.1136/adc.74.2.164
11. Celebi S, Hacimustafaoglu M, Aygun D, Arisoy ES, Karali Y, Akgoz S, et al. Antipyretic effect of ketoprofen. Indian J Pediatr. 2009;76(3):287-91.
    https://doi.org/10.1007/s12098-008-0234-z
12. Craig SR, Adams L V, Spielberg SP, Campbell B. Social Science & Medicine Pediatric therapeutics and medicine administration in resource-poor settings : A review of barriers and an agenda for interdisciplinary approaches to improving outcomes q. Soc Sci Med. 2009;69(11):1681-90.
    Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.socscimed.2009.08.024
13. EMA. Reflection paper: Formulation of Choice for the Paediatric Population (EMEA/CHMP/PEG/194810/2005). Guideline. 2006; Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000404.jsp&mid=WC0b01ac0580029572. doi:EMEA/CHMP/PEG/194810/2005.
14. Giacoia GP, Taylor-zapata P, Zajicek A. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Pediatrics Formulation Initiative : Proceedings from the Second Workshop on Pediatric Formulations. CLITHE. 2012;34(11):S1-10.
    Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.09.013
15. Pawar S, Kumar A. Issues in the formulation of drugs for oral use in children: role of excipients. Paediatr Drugs. 2002;4(6):371-9.
    Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12038873. doi:10.2165/00148581-200204060-00004.
16. Flanagan T, Tuleu C. Patient-centred pharmaceutical design to improve acceptability of medicines: Similarities and Differences in Paediatric and Geriatric Populations. 2014;1871-89.
    https://doi.org/10.1007/s40265-014-0297-2
17. Zampini M, Spence C. Assessing the role of visual and auditory cues in multisensory perception of flavor. The Neural Bases of Multisensory Processes. 2012.
    Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22593877
18. Chandrashekar J, Hoon MA, Ryba NJP, Zuker CS. The receptors and cells for mammalian taste. Nature. 2006;444:288-94.

https://doi.org/10.1038/nature05401
19. Breer H. The sense of smell: Reception of flavors. Ann N Y Acad Sci. 2008;1126(0):1-6. https://doi.org/10.1196/annals.1433.010
20. Matsui D. Current issues in pediatric medication adherence. Paediatr Drugs. 2007;9(5):283-8. https://doi.org/10.2165/00148581-200709050-00001
21. ElChaar GM, Mardy G, Wehlou K, Rubin LG. Randomized, double blind comparison of brand and generic antibiotic suspensions: II. A study of taste and compliance in children. Pediatr Infect Dis J. 1996;15(1):18-22. https://doi.org/10.1097/00006454-199601000-00003
22. Kozarewicz P. Regulatory perspectives on acceptability testing of dosage forms in children. Elsevier BV. 2014;469(2):245-8. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.03.057.
23. Zajicek A, Fossler MJ, Barrett JS, Worthington JH, Ternik R, Charkoftaki G, et al. A Report from the pediatric formulations task force: Perspectives on the State of Child-Friendly Oral Dosage Forms. 2013;15(4):1072-81. https://doi.org/10.1208/s12248-013-9511-5
24. Baguley D, Lim E, Bevan A, Pallet A, Faust SN. Prescribing for children - taste and palatability affect adherence to antibiotics : a review. 2012;293-7. https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-300909

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2019;9(1):17-22
doi:10.5222/buchd.2019.74317

Özgün Araştırma / *Research Article*

Üçüncü Basamak Bir Hastanedeki Pediyatrik Travma Hastalarının Değerlendirilmesi ve Travma Şiddetini Öngören Faktörlerin Saptanması

Assessment of Pediatric Trauma Patients in a Tertiary Care Hospital and Identification of Predictive Factors of Trauma Severity

Mustafa Onur Öztan
Gizem Bolova
Tunç Özdemir
Ali Sayan
Ferhan Elmalı
Gökhan Köylüoğlu

Alındığı tarih: 11.09.2018
Kabul tarihi: 30.10.2018
Online Yayın tarihi: 14.03.2019

Mustafa Onur Öztan
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi,
Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye
mustafaonur.oztan@ikc.edu.tr
ORCİD: 0000-0003-3696-4090

G. Bolova 0000-0002-5818-3925
T. Özdemir 0000-0001-6800-2617
A. Sayan 0000-0002-1866-8899
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Cerrahisi Kliniği,
İzmir, Türkiye

F. Elmalı 0000-0002-1967-1811
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi,
Biyoistatistik Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye

G. Köylüoğlu 0000-0002-1140-169X
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi,
Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: *Çalışmamızın amacı, üçüncü basamak hastanemizde çocuk cerrahisi servisinde izlenen travma hastalarının karakteristiği sunmak, Yaralanma Ciddiyeti Skoru'nu (ISS) yükselten risk faktörlerini belirlemek ve ulusal verilerimize katkı sağlamaktır.*
Yöntem: *Kliniğimizde Eylül 2007-Aralık 2017 yılları arasında travma nedeniyle yatırılan tüm pediyatrik hastalar retrospektif olarak incelendi ve yaş, travma tipi, travma mekanizması, nakil durumu, kırık, transfüzyon ihtiyacı, konsültasyon sayısı, acil serviste kalış süresi, hastanede kalış süresi, yoğun bakımda kalış süresi, mekanik ventilasyon veya operasyon ihtiyacı araştırıldı. Hastalar ISS>11 (ciddi yaralanma) ve ISS≤11 (minör yaralanma) olarak iki grupta incelendi.*
Bulgular: *Toplam 799 hastada medyan yaş 8 [4-12] olarak saptandı. Oluş nedenleri sıklık sırasıyla yüksekten düşme, araç dışı trafik kazası ve bisiklet travması idi. Yaralanmaların 667'si künt (%83,5) travma idi. Hastaların 700 tanesi (%87,6) hastanemize direkt başvururken, 99 tanesi (%12,4) sevk ile gelmişti. Hastaların 75 tanesinde (%9,4) eşlik eden kemik kırığı tespit edildi. ISS>11 olan hastaların yaş ortalamasının daha yüksek olduğu saptandı (p<0.05). 7-12 yaş arası hastalarda, transfer edilen hastalarda, çok sayıda vücut parçası etkilenen hastalarda ISS>11 yani ağır yaralanma olasılığı daha yüksek saptandı (p<0,05). Travma mekanizmasının, iki grup arasındaki travmanın şiddeti üzerine etkisi saptanmadı. Yapılan tek değişkenli analiz; erkek cinsiyet, hastanın transfer edilmiş olması, künt travma geçirmiş olması veya kırık eşlik etmesi o hastanın daha ağır bir travma (ISS>11) olma ihtimalini arttırdığını ortaya koymuştur.*
Sonuç: *Şiddetli bir travma riskinin yani yüksek bir ISS'nin saptanması hastaların yönetiminde daha hızlı ve doğru bir şekilde karar almayı sağlar. ISS'nin yanı sıra travmaya maruz kalan çocuklarda hastalığın şiddetini gösteren bağımsız faktörler de vardır. Başvuran hastalarda bu gruplar yüksek riskli olarak düşünülmelidir.*

Anahtar kelimeler: *Çocuk travma, yaralanma şiddeti skoru, ağır travma*

ABSTRACT

Objective: *The aim of our study is to present the characteristics of the trauma patients in our tertiary care hospital, to identify the risk factors that raise Injury Severity Score (ISS) and to contribute to our national data.*
Methods: *All pediatric trauma patients admitted to our clinic between September 2007-December 2017 were retrospectively reviewed. Age, trauma type, trauma mechanism, transport status, fracture, transfusion requirement, number of consultations, hospital stay, intensive care stay, need for mechanical ventilation and operation were investigated. Patients were assessed in two groups: ISS>11 (severe injury) and ISS≤11 (minor injury).*
Results: *Median age was 8 [4-12] in a total of 799 patients. The most common injury mechanisms were fall from heights, extravehicular traffic accident, and bicycle accident Most of the injuries (n=667; 83.5%) were blunt. Most of the patients (n=700; 87.6%) applied directly to our hospital, and 99 of them were referred to our hospital. Associated bone fractures were detected in 75 patients (9.4%). The mean age of patients with ISS>11 was found higher (p<0.05). Patients aged 7-12 years, transferred patients, patients with multiple affected body parts had an ISS scores less than 11 namely, they carried a higher risk of severe injury (p<0.05). The trauma mechanism did not affect the severity of the trauma. Univariate analysis revealed that male sex, transferred patients, patients with blunt trauma, or those with associated fracture have an increased tprobability of experiencing severe trauma.*
Conclusion: *The determination of a severe trauma risk, ie a high ISS, allows for quicker and more accurate decision-making in the management of trauma patients. In addition to ISS, there are also independent factors that indicate the severity of the trauma. These groups of admitted patients should be considered as high risk patients.*

Keywords: *Pediatric trauma, injury severity score, severe trauma*

© Telif hakkı İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne aittir. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır.
Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.
© Copyright İzmir Dr. Behçet Uz Children's Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing.
Licenced by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

GİRİŞ

Travma, çocuklarda ölüm ve kazanılmış sakatlığın en önde gelen nedenidir [1,2]. Önleme programlarının yanı sıra uygun sağaltım, doğru triyaj ve etkili müdahale, yaralanan çocukların yaşamda kalmaları üzerinde önemli bir rol oynar [3,4]. Türkiye İstatistik Enstitüsü Kurumu raporlarına göre, ülkemizde 2008 yılında 950 bin kaza yaşanmış, bu kazalarda 4236 kişi yaşamını kaybetmiştir. Yıllar içinde kaza sayıları artsa da ölen insan sayısı giderek azalmıştır. Örneğin, 2014 yılında 1.2 milyon kazada 3524 kişi yaşamını kaybetmiştir. Bu yıllarda 0-14 yaş grubunda trafik kazalarında ölümler 2008 yılında 231 iken, 2015 yılında 391'e yükselmiştir [5]. Bu oranlara bakıldığında, önlemlerin alınmak üzere ulusal verilerin toplanması gerekliliği de ortaya çıkmaktadır.

Klinisyenlerin ve araştırmacıların, travma mağdurları için uygulanan tedavileri ve sonuçlarını karşılaştırmak için yaralanma şiddetini saptayan skorlamaları kullanmaya başlamaları sayesinde travma yönetiminin iyileştirilmesine önemli bir katkı sağlanmıştır [6]. Hastalardaki travmanın şiddetini saptamada kullanılan birçok anatomik, fizyolojik ve kombine travma skorlama sistemi vardır [7]. Bunlardan biri Kısaltılmış Yaralanma Ölçeği (Abbreviated Injury Scale-AIS) temelli anatomik skorlama sistemi olan Yaralanma Ciddiyeti Skorudur (Injury Severity Score-ISS). ISS'yi hesaplamak için, en ağır travma görmüş üç vücut parçası (baş, yüz, göğüs, karın, ekstremite ve eksternal) skorlarının karesi alınmış ve toplanmıştır [8]. ISS'nin >11 olduğu olgular bir çok ülkenin travma kayıt sisteminde "ağır" pediatrik travma olarak kabul edilmiş ve bu yönde çalışmalar yapılmıştır [9]. ISS kolay hesaplanabilen bir endeks olmadığı için genellikle acil durumlarda kullanılamasa da, yataklı servisteki mortalite, sekeller ve hastanede kalış süresi ile iyi korelasyon göstermesi nedeniyle önemlidir.

Hastanemiz İzmir merkezde en çok pediatrik travma hastası kabul eden hastanelerden biridir. Çalışmamızın amacı, yoğun çalışan üçüncü basamak bir hastanenin çocuk cerrahisi kliniği olarak tedavi ve takibini yaptığımız travma hastalarının karakteristiğini sunmak, ISS'yi yükselten bağımsız risk faktörlerini analiz etmek, bu veriler yoluyla kliniğimizin ve hastanemizin travma sağaltım yönetimini uluslararası verilerle kıyaslamak ve hasta yönetiminin iyileştirilmesine katkı sağlayacak tedbirleri almaktır.

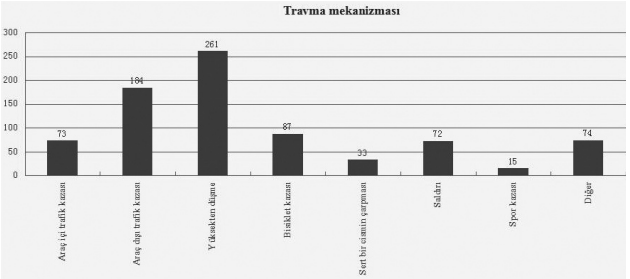
GEREÇ ve YÖNTEM

1 Eylül 2007-31 Aralık 2017 tarihleri arasında, kliniğimizde travma nedeniyle yatırılan tüm pediyatrik hastalar, girişimsel olmayan Etik İnceleme Kurulu onayından sonra (Sayı:E.1800005341) retrospektif olarak incelendi. Hastaların verileri ICD-10 tanı kodları kullanılarak hastane kayıt sisteminden elde edildi. Yaş, travma tipi, travma mekanizması, nakil durumu, yaralanan vücut kısmı, kırıklar, transfüzyon gereksinimi, konsültasyon sayısı, acil serviste kalış süresi, hastanede kalış süresi, yoğun bakımda kalış süresi, mekanik ventilasyon veya operasyon gereksinimi araştırıldı. ISS skorlarına göre hastalar ISS >11 (ciddi yaralanma) ve ISS ≤11 (minör yaralanma) olarak iki gruba ayrıldı.

Tüm veriler SPSS İstatistik 22.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) veri tabanında işlendi. Tanımlayıcı istatistikler olarak, aritmetik ortalama birim sayısı (n), yüzde (%), aritmetik ortalama ve %95 güven aralığı hesaplandı. Veriler, uygun şekilde ortalama±SD veya medyan [çeyreklerarası aralık] olarak belirtildi. Travmanın şiddeti ile değişkenler arasındaki ilişki X^2 testi kullanılarak test edildi. Tahmini rölatif risk (Odds ratio) ve %95 güven aralıkları hesaplandı. P<0,05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 799 pediatrik travma hastası dahil edildi. Olguların 549'u (%68,7) erkek, 250'si (%31,3) kızdı. Medyan yaş 8 [4-12] olarak saptandı. Oluş nedenleri arasında yüksekten düşme %32,7 ile en büyük yüzdeyi oluştururken, bunu sırasıyla araç dışı trafik kazası ve bisiklet travmaları izlemekteydi (Şekil 1). Yaralanmaların 667'sinin künt (%83,5) ve 132'sinin delici (%16,5) olduğu saptandı. Başvuruların yaz aylarında (n=295, %36,9) ve ilkbahar aylarında (n=219, %27,4) daha sık olduğu ve sonbahar (n=186, %23.3) ve kış aylarında (n=99, %12,4) azaldığı saptandı.



Şekil 1. Travma mekanizmasına göre hasta sayısı dağılımı.

Hastaların 715'i (%89,5) ilk olarak eğitim ve araştırma hastanesi veya üniversite hastanesi gibi 3. basamak bir sağlık merkezine başvururken, 48'i (%6,0) ilk olarak 1. basamak olan sağlık ocağı veya küçük devlet hastanelerine, 36'sı (%4,5) ise 2. basamak olarak sınıflandırılan daha kapsamlı devlet hastanelerine başvurmuşlardı. Hastaların 700'ü (%87,6) hastanemize direkt başvururken, 99'u (%12,4) sevk ile gelmişti. Hastaların 75'inde (%9,4) eşlik eden kemik kırığı belirlendi.

ISS >11 olan hastaların yaş ortalamasının daha yüksek olduğu saptandı (ISS >11 için 9 [5-12] yaş ve ISS ≤11 için 7 [4-12] yaş) (p<0,05). 7-12 yaş arası hastalar, transfer edilen hastalar, çok sayıda etkilenen vücut parçası olan hastalarda ISS>11 yani ağır yaralanma olasılığı daha yüksek saptandı (p<0,05). Birinci ve ikinci basamak hastanelere başvurup hastanemize sevk edilen hastaların ISS skorları doğrudan başvuran hastalardan daha yüksekti (p<0,05). Travma mekanizmasının, iki grup arasındaki travmanın şiddeti üzerine etkisi saptanmadı (Tablo 1).

Yapılan tek değişkenli analizde, erkek cinsiyet, hastanın transfer edilmiş olması, künt travma geçirmiş olması veya kırık eşlik etmesi o hastanın daha ağır bir travma (ISS>11) olma olasılığını arttırdığını ortaya koymuştur (Tablo 2).

ISS> 11 grubunda medyan yaş, acil serviste geçirilen süre, hastane ve yoğum bakımda kalma süresi,

Tablo 1. Daha ağır travmaya sahip (ISS>11) olan hastaların belirleyici özellikleri

	ISS ≤ 11 n=607 (%76,0)	ISS > 11 n=192 (%24,0)	Toplam n=799 (%100)
Yaş			
0-6	263 (%80,7)	63 (%19,3)[a]	326 (%40,8)
7-12	211 (%71,5)	84 (%28,5)[b]	295 (%36,9)
13-18	133 (%74,7)	45 (%25,3)	178 (%22,3)
Ilk merkez			
1. Basamak	28 (%58,3)[a]	20 (%41,7)[a]	48 (%6,0)
2. Basamak	19 (%52,8)[a]	17 (%47,2)[a]	36 (%4,5)
3. Basamak	560 (%78,3)[b]	155 (%21,7)[b]	715 (%89,5)
Yaralanan bölge			
Baş-Boyun	4 (%80,0)	1 (%20,0)	5 (%0,6)
Yüz	9 (%100,0)	0 (%100,0)	9 (%1,1)
Toraks	40 (%74,1)	14 (%25,9)	54 (%6,8)
Batın	213 (%72,9)	79 (%27,1)	292 (%36,5)
Ekstremite	14 (%87,5)	2 (%12,5)	16 (%2,0)
Yüzeyel	285 (%99,0)	3 (%1,0)	288 (%36,1)
Çoklu-multipl	42 (%31,1)[a]	93 (%68,9)[b]	135 (%16,9)
Travma mekanizması			
Araç içi trafik kazası	52 (%71,2)	21 (%28,8)	73 (%9,1)
Araç dışı trafik kazası	129 (%70,1)	55 (%29,9)	184 (%23,0)
Yüksekten düşme	202 (%77,4)	59 (%22,6)	261 (%32,7)
Bisiklet kazası	70 (%80,5)	17 (%19,5)	87 (%10,9)
Sert bir cismin çarpması	25 (%75,8)	8 (%24,2)	33 (%4,1)
Saldırı	53 (%73,6)	19 (%26,4)	72 (%9,0)
Spor kazası	12 (%80,0)	3 (%20,0)	15 (%1,9)
Diğer	64 (%86,5)	10 (%13,5)	74 (%9,3)

[a] ve [b] değerleri birbirlerinden farklı olan değerleri göstermektedir (p<0,05).

Tablo 2. Tek değişkenli analize göre bir hastada ağır travma (ISS>11) olma riski.

Değişken	Tahmini rölatif risk (%95 güven aralığı)	P değeri
Erkek cinsiyet	1,44 (1,00-2,08)	0,048
Künt travma	2,59 (1,49-4,50)	0,000
Transfer edilen hasta olması	2,80 (1,83-4,39)	0,000
Eşlik eden kırık olması	11,78 (6,83-20,31)	0,000

Tablo 3. ISS >11 ve ISS ≤11 olan hastaların klinik farklılıkları.

ISS	Acilde geçen süre (dk.)	Toplam konsültasyon sayısı (n)	Yatış (gün)	Yoğun bakımda kalış (gün)	Mekanik ventilasyon gereksinimi (n)	Transfüzyon (n)
ISS>11	230,9±212,9*	2 [1-3,8]	6 (4-9)*	1,22±3,72*	14/192 (%7,3)*	0,52±1,94*
ISS≤11	306,3±241,4	2 [1-4]	2 [1-3]	0,02±0,19	0/607 (%0,0)	0,01±0,12

**p<0,001*

transfüzyon gereksinimi ve mekanik ventilasyon gereksinimi daha yüksekti. Konsültasyonlar ve operasyon oranları gruplar arasında farklılık göstermedi (Tablo 3).

ISS ≤11 olan tüm hastalar (n=607) sorunsuz taburcu edildi. ISS >11 grubunda ise (n=192) 13 hastada (%1,9) sekel veya mortalite gözlendi.

TARTIŞMA

Çalışmamızda, son 10 yılda üçüncü basamak kliniğimize başvuran geniş bir pediatrik travma serisini sunduk. Tek değişkenli lojistik regresyonun sonuçları, yaralanma şiddetinin birçok faktörün bir sonucu olduğuna yönelik kanıtlar sunmaktadır. Bu çalışmada, cinsiyet, travma tipi, transfer durumu ve beraberindeki kırıkların yaralanma şiddeti skorunu bağımsız olarak etkilediğini bulduk. Ayrıca, kliniğimize başvuran hastaların sevk durumları, yoğun bakım servisi yatış süreleri, mekanik ventilasyon ve sonuçları üzerinden kliniğimizin travmada hasta yönetimi performansını da değerlendirme şansımız oldu.

Hastaların demografik bilgileri incelendiğinde yaş ortalaması ülkemizde daha önce yapılmış olan çalışmalarla benzerlik göstermektedir [10]. Yine çalışmamızda bulduğumuz erkek cinsiyet hakimiyeti ülkemizde daha önce yapılan yayınlarla uyumludur [11-13].

Çalışmamızda bulduğumuz üzere yaz aylarında travmaların artması, Sever ve ark.'nın [14] çalışmasında bulduğu %36,6 oranı ile uyumludur. Bu sonuca, yaz aylarında aydınlık saatlerin artması ve okulların tatil olması nedeniyle ev dışında geçirilen zamanın artmasının neden olabileceğini düşünüyoruz.

Bostancı ve ark.'nın [15] yaptıkları araştırmada, travma nedenleri arasında ilk sırada düşme (%55), ikinci sırada ise trafik kazaları (%21,8) gelmekte idi. Buna benzer oranda Ateşçelik ve Gürger'in [16] makalelerinde düşme %66,1 oran ile yine ilk sırada gelirken, trafik kazaları Sever ve ark.'nın [14] çalışmasında, %32,5 ve Haider ve ark.'nın [6] çalışmasında, %48,1 ile birinci sırada gelmekteydi. Literatürdeki diğer çalışmalarda da belirtildiği gibi, başvuru nedenleri arasında bölgeler, ülkeler ve yıllar arasında dahi farklar görülmektedir [14]. Bölgemizde en çok neden olarak yüksekten düşme ve araç dışı trafik kazalarının saptanması, bölgemizdeki çocukların ebeveynlerinin gözetiminin az olduğunu ve bunu önlemeye yönelik bilgilendirme programlarının eksikliğini göstermektedir.

ISS günümüzde en sık kullanılan anatomik skorlama sistemidir ve mortalite, morbidite ve hastanede kalış süresi ile iyi korelasyon gösterir [17]. ISS aynı zamanda, travma merkezinin performansını, özellikle yaralanma şiddetine göre kurtulan hastaları ölçerek değerlendirmek için önemli ve vazgeçilmez bir araçtır [18].

Çalışmamızda, ISS ≤11 olan tüm hastalar ve, ISS >11 olan 177 hasta sorunsuz taburcu edildi. ISS >11 olan gruptaki 15 hasta ise sekel veya ölüm sonrası taburcu edildi. Travma ile ilişkili tüm sekel ve ölümlerin beklendiği gibi ISS >11 grubunda olması, hastanemizdeki tıbbi bakımın kalitesinin ve travma hastalarının yönetiminin güçlü bir göstergesidir. Yine ISS'nin hastanede yatış gününü öngörmede performansı Tamim ve ark.'nın [19] çalışmasına benzer olarak yüksek bulunmuş ve hastalığın şiddeti arttıkça yatış süresi de uzamıştır. Benzer olarak ISS >11 olan hastalarımızda yoğun bakımda yatış süresi, mekanik ventilasyon ve transfüzyon gereksinimi de artmış olarak saptanmıştır.

Çocuk travma hastalarının çocuk travma merkezlerinde tedavi edildiğinde alınan sonuçların, yetişkin travma merkezlerinde veya düşük hasta yoğunluklu merkezlerde yapılan tedavilere göre daha iyi olduğunu öne süren birçok çalışma vardır [20,21]. Yine Akoğlu ve ark.'nın [22] bildirdiği üzere ülkemizde de 3. basamak hastanelere (üniversite veya eğitim araştırma hastaneleri) sevk edilen hastaların travma şiddeti daha fazla olup, bu hastalarda morbidite ve mortalite de daha fazla bulunmuştur. Çalışmamızda, Locke ve ark.'nın [23] çalışması ile benzer olarak transfer edilen hastalarda ISS >11 olan hasta sayısı yüzdesi daha fazlaydı. Bu da olasılıkla daha hafif travmaların ilk başvurdukları hastanelerde tedavi edilmesi ve orta ve daha şiddetli travmaların hastanemize sevk edilmesinden kaynaklanmaktaydı. Yine çoğu hastanın (n=715, %89,5) direkt olarak 3. basamak hastaneye başvurmasının nedeninin hastanemizin merkezi bir konumda olması ve halkımızın en küçük bir sorunu bile en üst düzey hastanede çözmeye çalışması olduğuna inanıyoruz.

Birçok çalışmada, femur, kaburga veya pelvik kırıklarının travmanın şiddeti veya eşlik eden organ yaralanması ile ilişkisi gösterilmiştir [24-26]. Ekstremite travması AIS sisteminde değerlendirilen altı vücut bölgesinden biri olmasına rağmen, çalışmamızda eşlik eden bir kırığın olmasının pediatrik travma hastalarında ciddiyeti öngörmek için önemli ve bağımsız bir gösterge olduğu ortaya konulmuştur. Bu nedenle hastaneye gelen travma hastalarında kemik kırığı da olması halinde eşlik edebilecek diğer yaralanmaların da hassasiyetle aranması gerektiğini düşünmekteyiz.

Yaralanma mekanizması (YM) ile pediatrik travma sonucu arasında bir ilişki olduğu ve belirli yaralanma mekanizmalarının pediyatrik popülasyonda daha fazla hasara neden olduğu gösterilmiştir [27]. Haider ve ark. [6], YM'nin, yaralanma şiddeti ne olursa olsun, hastalardaki mortalite ve fonksiyonel sonuçlar üzerinde bağımsız bir etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise, bunun aksine YM'nin yaralanma şiddetinde bağımsız bir etkiye sahip olmadığını ve mortalite veya sekel olan tüm hastaların ISS>11 grubunda olduğunu bulduk.

Her ne kadar birçok çalışmada travma hastaları arasında bir erkek hakimiyeti olsa da çocuklarda travma şiddeti için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmemiştir [9,11]. Çalışmamızda, bunun aksine bulduğumuz erkek cinsiyetin ISS>11 olma olasılığını 1.44 kat arttırdığıdır. ISS >11'in erkek hastalarda daha fazla olmasının nedeni ise erkeklerde çoklu travmaların daha çok görülmesi ile açıklanabilir (erkeklerde %18,9 ve kızlarda %13,2).

Sonuç olarak, şiddetli bir travma riskinin yani yüksek bir ISS'nin saptanmasının hastaların yönetiminde daha hızlı ve doğru bir şekilde karar almayı da sağlayacağı bellidir. ISS'nin yanı sıra travmaya maruz kalan çocuklarda hastalığın şiddetini gösteren bağımsız şiddet faktörleri vardır. Planlama ve yönetimde, künt travmalar, erkek hastalar, transfer edilen hastalar veya eşlik eden kırık olan hastalar müdahale için yüksek risk grupları olarak düşünülmelidir. Travma nedenlerinin büyük kısmını oluşturan araç dışı trafik kazası, yüksekten düşme ve bisiklet kazası gibi mekanizmaları önlemek üzere ebeveyn gözetim ve eğitimlerinin arttırılması ve uygun oyun alanlarının yaratılması gibi önlemlerin de alınması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Upperman JS, Burd R, Cox C, Ehrlich P, Mooney D, Groner JI. Pediatric applied trauma network: a call to action. J Trauma. 2010;69:1304-7. https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3181fa4858
2. Rodriguez JG. Childhood injuries in the United States. Am J Dis Child. 1990;144:625-6. https://doi.org/10.1001/archpedi.1990.02150300019014
3. Engum SA, Mitchell MK, Scherer LR, Gomez G, Jacobson L, Solotkin K, Grosfeld JL. Prehospital triage in the injured pediatric patient. J Pediatr Surg. 2000;35:82-7. https://doi.org/10.1016/S0022-3468(00)80019-6
4. Athey J, Dean JM, Ball J, Wiebe R, Melese-d'Hospital I. Ability of hospitals to care for pediatric emergency patients. Pediatr Emerg Care. 2001;17:170-4. https://doi.org/10.1097/00006565-200106000-00005
5. Trafik kaza istatistikleri, yıllara göre ölü ve yaralı sayılarının yaş gruplarına göre dağılımı. Ulaşım adresi: Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) web sitesi, http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1083.
6. Haider AH, Crompton JG, Oyetunji T, Risucci D, DiRusso S, Basdag H, et al. Mechanism of injury predicts case fatality and functional outcomes in pediatric trauma patients: the case for its use in trauma outcomes studies. J Pediatr Surg. 2011;46:1557-63. https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2011.04.055
7. Lefering R. Trauma scoring systems. Curr Opin Crit Care. 2012;18:637-40. https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e3283585356
8. Baker SP, O'Neill B, Haddon W Jr, Long WB: The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. J Trauma. 1974;14:187-96. https://doi.org/10.1097/00005373-197403000-00001
9. Osmond MH, Brennan-Barnes M, Shephard AL. A 4-year review of severe pediatric trauma in eastern Ontario: a descriptive analysis. J Trauma. 2002;52:8-12. https://doi.org/10.1097/00005373-200201000-00004
10. Turla A, Aydın B. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesine başvuran adli nitelikli çocuk olguların değerlendirilmesi. Adli Tıp Bülteni. 2007;12:106-111.
11. Serinken M, Ozen M. Pediyatrik yaş grubunda trafik kazası sonucu oluşan yaralanmalar ve özellikleri. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2011;17:243-7. https://doi.org/10.5505/tjtes.2011.13845
12. Katkıcı U, Örsal M, Özkök S. Trafik kazası ile yaralanarak Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran adli olgular. CÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 1993;15:221-4.
13. Pekdemir M, Cete Y, Eray O, Atilla R, Cevik AA, Topuzoğlu A. Epidemiological characteristics of trauma patients. Ulus Travma Derg. 2000;6:250-4.
14. Sever M, Saz EU, Koşargelir M. Bir üçüncü basamak hastane acil servisine başvuran adli nitelikli çocuk hastaların değerlendirilmesi Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2010;16:260-7.
15. Bostancı I, Sarıoğlu A, Cinbiş M, Bedir E, Herek Ö, Akşit MA. An epidemiologic study of the child trauma, admitted to the children's emergency center. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 1998;4:261-4.
16. Ateşçelik M, Gürger M. Acil Servise Künt Travma ile Başvuran Hastaların İncelenmesi. Fırat Tıp Derg/Firat Med J. 2013;18:103-8.
17. Marcin JP, Pollack MM. Triage scoring systems, severity of

illness measures, and mortality prediction models in pediatric trauma. Crit Care Med. 2002;30:457-67.
https://doi.org/10.1097/00003246-200211001-00011
18. Orliaguet GA, Meyer PG, Blanot S, Jarreau MM, Charron B, Buisson C, et al. Predictive factors of outcome in severely traumatized children. Anesth Analg. 1998;87:537-42.
19. Tamim H, Al Hazzouri AZ, Mahfoud Z, Atoui M, El-Chemaly S. The injury severity score or the new injury severity score for predicting mortality, intensive care unit admission and length of hospital stay: experience from a university hospital in a developing country. Injury. 2008;39:115-20.
https://doi.org/10.1016/j.injury.2007.06.007
20. Oyetunji TA, Haider AH, Downing SR, Bolorunduro OB, Efron DT, Haut ER, et al. Treatment outcomes of injured children at adult level 1 trauma centers: are there benefits from added specialized care? Am J Surg. 2011;201:445-9.
https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2010.10.006
21. Sathya C, Alali AS, Wales PW, Scales DC, Karanicolas PJ, Burd RS, et al. Mortality Among Injured Children Treated at Different Trauma Center Types. JAMA Surg. 2015;150:874-81.
https://doi.org/10.1001/jamasurg.2015.1121
22. Akoğlu H, Denizbaşı A, Ünlüer E, Güneysel Ö, Onur Ö. Marmara Üniversitesi Hastanesi acil servisine başvuran travma hastaların demografik özellikleri. Marmara Medical Journal. 2005;18:113-22.
23. Locke T, Rekman J, Brennan M, Nasr A. The impact of transfer on pediatric trauma outcomes. J Pediatr Surg. 2016;51:843-7.
https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2016.02.035
24. Adili A, Bhandari M, Lachowski RJ, Kwok DC, Dunlop RB. Organ injuries associated with femoral fractures: implications for severity of injury in motor vehicle collisions. J Trauma. 1999;46:386-91.
https://doi.org/10.1097/00005373-199903000-00006
25. Garcia VF, Gotschall CS, Eichelberger MR, Bowman LM. Rib fractures in children: a marker of severe trauma. J Trauma. 1990;30:695-700.
https://doi.org/10.1097/00005373-199006000-00007
26. Swaid F, Peleg K, Alfici R, Olsha O, Givon A, Kessel B. Does Severity of Pelvic Fractures Correlate with the Incidence of Associated Intra-Abdominal Injuries in Children? Eur J Pediatr Surg. 2016;26:287-90.
27. Tracy ET, Englum BR, Barbas AS, Foley C, Rice HE, Shapiro ML. Pediatric injury patterns by year of age. J Pediatr Surg. 2013;48:1384-8.
https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2013.03.041

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2019;9(1):23-28
doi:10.5222/buchd.2019.43434

Özgün Araştırma / *Research Article*

Yenidoğanlarda Doğum Sonrası Solunum Sıkıntısı ile D Vitamini Eksikliği Arasındaki İlişki

Birgül Say
Mehmet Yekta Öncel
Nurdan Uraş

Association of Vitamin D Deficiency with Postnatal Respiratory Distress in Newborns

Alındığı tarih: 04.07.2018
Kabul tarihi: 15.10.2018
Online Yayın tarihi: 14.03.2019

Birgül Say
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kocaeli
Derince Eğitim Araştırma Hastanesi,
Neonatoloji Bölümü,
Kocaeli, Türkiye
birgullivasay@yahoo.com
ORCİD: 0000-0002-7785-6777

M.Y. Öncel 0000-0003-0760-0773
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bilim Dalı,
İzmir, Türkiye

N. Uraş 0000-0003-3382-7226
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ankara Zekai Tahir Burak
Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi,
Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: *Yenidoğanın geçici takipnesi (YGT), yaşamın ilk üç gününde düzelen, erken neonatal dönemde solunum sıkıntısının en yaygın nedenlerinden biridir. Çalışmanın amacı, serum 25 hidroksi vitamin D (25(OH)D) seviyesinin YGT ve YGT dışı solununum sıkıntısı nedenleri üzerine etkisini araştırmaktır.*
Yöntem: *Bu çalışma Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, yenidoğan yoğun bakım ünitesi'nde prospektif, vaka-kontrol olarak planlandı. Çalışma grubu 36 gestasyonel haftadan büyük ve doğumdan hemen sonra solunum sıkıntısı gelişen 58 hastayı kapsamaktadır. Hastaların doğumdan hemen sonra serum 25(OH)D vitamini düzeyleri ölçüldü ve klinik, laboratuvar, radyolojik bulguları ile değerlendirilerek tanıları konuldu.*
Bulgular: *Çalışma popülâsyonunda toplam 58 (34 erkek, 24 kız) yenidoğan vardı. Solunum sıkıntısı olan 36 hastadan 24 (%66)'ünde YGT, 12 (%34)'inde ise YGT dışı (neonatal pnömoni, pnömotoraks ve mekonyum aspirasyon sendromu) tespit edilmiştir. 31 (%53.4) yenidoğanın serum 25(OH)D seviyeleri ≤5 ng/mL (grup 1), 17 olgunun (%29.3) 25(OH)D seviyeleri 5-15 ng/mL arasında (grup 2), 10 olgunun (% 17.2) 25(OH)D seviyeleri > 15 ng/ mL idi (grup 3).*
Sonuç: *Sonuç olarak, bebeklerde serum D vitamini yetersizliğinin YGT ve YGT dışı solunum sıkıntısı nedenleri için risk oluşturmadığı görüldü. 25(OH)D vitamini düzeyinin doğum sonrası dönemde solunum sıkıntısı ile ilişkisi olup olmadığını kanıtlamak için iyi tasarlanmış yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.*

Anahtar kelimeler: *Solunum sıkıntısı, yenidoğan, 25 (OH) D vitamini eksikliği*

ABSTRACT

Objective: *Transient tachypnea of newborn (TTN) is one of the most prevalent cause of respiratory distress which resolves within the first three days of life. The aim of this study was to investigate the effects of serum 25 hydroxy vitamin D (25 (OH) D) levels on the causes of TTN and non-TTN.*
Methods: *This case-control study was conducted in neonatal intensive care unit of the Zekai Tahir Burak Maternity Teaching Hospital in Turkey. We enrolled 58 neonates with gestational age of ≥36 weeks who developed respiratory distress soon after birth. Serum 25 (OH) D levels were measured immediately after birth of the neonate and clinical, laboratory and radiological findings were evaluated and diagnosed.*
Results: *The study population included a total of 58 (34 boys, 24 girls) newborns . Among the 36 patients with respiratory distress, 24 (66%) of them had TTN, 12 (34%) of them had non-TTN respiratory distress (neonatal pneumonia, pneumothorax and meconium aspiration syndrome). Of these infants, 31 (53.4%) had cord blood 25 (OH) D levels ≤5 ng/mL (Group 1), 17 (29.3%) had 25 (OH) D levels 5-15 ng/mL Group 2), and 10 (17.2%) had 25 (OH) D levels >15 ng/mL (Group 3).*
Conclusion: *As a result, it was observed that in children, serum vitamin D deficiency did not a risk for TTN and non-TTN respiratory distress. Well designed sudies are needed to prove whether the level of 25 (OH) D vitamin is associated with respiratory distress during the postnatal period.*

Keywords: *Respiratory distress, newborn, 25 (OH) D vitamin deficiencies*

GİRİŞ

Yenidoğanların yaklaşık %1'inde solunum sıkıntısı görülmekte ve bunların da %4,0 ile %5,7 kadarını yenidoğanın geçici takipnesi (YGT) kalanını da mekonyum aspirasyon sendromu, pnömoni, sepsis, pnömotoraks gibi diğer nedenler oluşturmaktadır. Term bebeklerde solunum sıkıntısı risk faktörleri arasında; sezaryen doğum, zamanından önce doğum, koriyoamnionit, erkek cinsiyet, sepsis, düşük apgar, diyabe-

© Telif hakkı İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne aittir. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır.
Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.
© Copyright İzmir Dr. Behçet Uz Children's Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing.
Licenced by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

tik anne bebeği ve D vitamini eksikliği yer almaktadır [1-3]. Vitamin D kalsiyum, fosfor metabolizması üzerine önemli etkilerinin yanında antiinflamatuvar ve antienfektif özellikleri de olan steroid yapıda bir hormondur [4]. Son yıllarda yapılan hayvan ve laboratuvar çalışmalarında akciğerin büyümesi ve maturasyonu üzerinde vitamin D nin önemli etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda gebelikte ve erken bebeklik döneminde vitamin D eksikliğinin iskelet sistemi dışında birçok kronik hastalığın ortaya çıkmasına da zemin hazırladığı bildirilmiştir [5]. Gebelik döneminde maternal D vitamini eksikliğinin neonatal kalsiyum metabolizması dışında hücre siklüsü, hücre farklılaşması, apoptozis ve immün modülasyon üzerinde önemli etkileri vardır [6]. İnsan akciğer fibroblastlarında vitamin D reseptörlerinin gösterilmesi, akciğer parankiminde yüksek düzeyde kalbindin-vitamin D bağımlı kalsiyum bağlayıcı protein- bulunması, D vitaminin fetal akciğerin olgunlaşması sırasında sakküler ve alveolar evrede önemli rol oynadığını ve vitamin D'nin akciğer kompliyansı üzerinde önemli etkilerinin olduğunu destekleyen göstergelerdir [7]. Bununla birlikte, fetal rat akciğerleri üzerinde yapılan bir çalışmada, vitamin D'nin alveoler tip 2 hücrelerinde bulunan sürfaktan lipid ve protein sentezi ve sekresyonunu artırdığı gösterilmiştir [8,9].

Bu çalışmadaki amacımız, serum 25(OH)D düzeyinin yenidoğan geçici takipnesi (YGT), YGT dışı diğer solunum sıkıntısı nedenleri arasında olan neonatal pnömoni, mekonyum aspirasyonu, pnömotoraks için bir risk faktörü olup olmadığını değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu prospektif olgu kontrol çalışması, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Hastanesinde, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde (YYBÜ) yapıldı. Veriler, 1 Nisan 2013 ile 1 Kasım 2013 tarihleri arasında prospektif olarak toplanmıştır. Çalışma, yerel Etik Kurul tarafından onaylanmıştır. Çalışmaya 36 haftanın üstünde gebelik haftasında olup, solunum sıkıntısı nedeni ile yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen 58 bebek alındı. Klinik ve/veya histolojik koryoamniyonit, ebeveyn rızasının reddi, laboratuvar verilerinin eksikliği ve önemli konjenital anormalilere sahip olan bebekler çalışma dışı bırakıldı. Serum 25(OH)D düzeyi, doğumdan sonra bebeğin olası resüsitasyonundan sorumlu olmayan deneyimli bir hemşire tarafından alındı. Elde edilen 2 mL kan Etilendiamintetraasetik asit (EDTA) içeren tüplere konuldu. Mikropipetlerle elde edilen serumlar steril plastik depolama tüplerine konuldu ve hemolizli serumlar çıkarıldı. Işıktan korunan taze serum örnekleri, biyokimya laboratuvarında 25(OH) D seviyesi için analiz edildi. 25(OH)D seviyesi, kompetitif immunoassayler (RIA, enzyme immunoassay, chemiluminescent immunoassay, Elecsys; Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar ng/ml olarak hesaplandı. Gebelik yaşı, cinsiyeti, doğum ağırlığı, apgar skorları, doğum şekli, prenatal risk faktörleri dahil bebeklerin ve annelerinin özellikleri kaydedildi. 25 (OH) D düzeylerine göre hastalar gruplara ayrıldı. Bu gruplandırmaya göre; ciddi D vitamini eksikliği (grup 1)=25 (OH) D konsantrasyonu <5 ng/mL; D vitamini yetersizliği (grup 2)= 25 (OH) D konsantrasyonu 5-15 ng/mL; D vitamini yeterliliği (grup 3)= 25 (OH) D konsantrasyonu ≥15 ng/mL olarak tanımlandı [10].

YGT tanısı, Rawlings ve Smith kriterlerine göre; doğumu izleyen ilk 6 saat içinde takipne (60 solunum/dk. değerini aşan solunum hızı), en az 12 saat boyunca takipnenin devamlılığı; en az bir göğüs radyografisinde belirgin santral vasküler işaretler, genişlemiş interlobar fissürler, simetrik perihiler konjesyon, diyafragma kubbelerinin düzleşmesi veya anteroposterior çapın artması ile hiperaerasyon ve bilinen diğer solunum sıkıntısı yapabilecek nedenlerin (mekonyum aspirasyonu, solunum sıkıntısı sendromu, pnömoni, konjenital kalp hastalıkları) ve solunumla ilgili olmayan rahatsızlıkların (hipokalsemi, inatçı hipoglisemi, polisitemi) dışlanması ile konuldu [11].

Doğuştan pnömoni tanısı, doğumdan hemen sonra ortaya çıkan takipne, retraksiyon, siyanoz, inleme semptomları ile birlikte göğüs radyografisinde hava bronkogramları, buzlu cam görünümünün olması ve kan gazında hipoksemi (PaO_2<50 mmHg) ve asidoz (pH'nın 7,25'in altında) ve $PaCO_2$'nin 60 mmHg'nın üzerinde olması ile birlikte akut faz reak-

tanlarında yükseklik veya prenatal ateş, koriyoamnionit bulgularının olması ile konuldu. Solunum sıkıntısı bulgularının 12-24 saat içinde kötüleşmesi ve mekanik ventilasyon desteğine gereksinim olması konjenital pnömoni tanısını destekleyen bulgular olarak kabul edildi [12].

MAS, mekonyum ile boyanmış amniyon sıvısı (MBAS) ile doğan bir yenidoğanda başka türlü açıklanamayan erken solunum sıkıntısı ile karakterizedir. Solunum sıkıntısı, akciğer kompliansının kötü olması, hipoksemi ve hiperinflamasyonu gösteren radyolojik bulgular ve düzensiz opasifikasyonlar ile karakterizedir [13].

Hastaların solunum sıkıntısının nedenine göre non-invazif ve invazif mekanik ventilasyon destek süreleri kaydedildi ve kord kanı 25 (OH) D düzeyi ile ilişkisine bakıldı.

İstatistik

Veriler SPSS ver kullanılarak analiz edildi. 16.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, ABD). Tanımlayıcı istatistikler, normal dağılıma sahip sürekli veriler için ortalama ± standart sapma, normal olmayan dağılımlı sürekli veriler için medyan ve çeyrekler arası değerler ve nicel veriler için frekanslar ve yüzdeler olarak verilmiştir. Gruplar arasındaki farklar, kalitatif veriler için ki-kare testleri kullanılarak değerlendirildi. P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışma döneminde 58 term bebek değerlendirildi. Çalışma popülâsyonunda toplam 58 (34 erkek, 24 kız) olgu vardı. 31 (%53,4) olgunun 25 (OH) D seviyeleri ≤5 ng / mL (grup 1), 17 olgunun (%29,3) 25 (OH) D seviyeleri 5-15 ng/mL arasında (grup 2), 10 olgunun (%17,2) 25 (OH) D seviyeleri >15 ng/mL olarak bulundu (grup 3). Maternal demografik özellikler, antropometrik parametreler ve perinatal komorbiditeler, tüm grupların bazal özellikleri açısından incelendiğinde anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 1). 25 (OH) D vitamini düzeyi ve YGT, doğuştan pnömoni,

Tablo 1. Annelerin ve bebeklerin temel demografik özellikleri.

	Grup 1 (n=31) 25-OHD3 <5 ng/ml	Grup 2 (n=17) 25-OHD3 5-15 ng/ml	Grup 3 (n=10) 25OHD3 >15 ng/ml	p
Anne yaşı (yıl), ortalama±SD	27,8±5,7	28,5±4,9	30,3±5	0,47
Sezaryen, n(%)	25 (52,1)	15 (31,3)	13 (16,7)	0,83
Gestasyonel, hafta, ortalama±SD	37,2±0,68	37,6±1,29	37,7±1,33	0,61
Doğum ağırlığı, g, ortalama±SD	2683±403	2847±584	2910 ±609	0,36
Annede hipertansiyon, n(%)	1 (50)	1 (50)	-	0,65
Annede kolestaz, n(%)	1 (100)	-	-	0,53
Preeklempsi, n(%)		1 (100)	-	0,30
İntrauterin büyüme geriliği, n(%)	2 (33,3)	1 (16,7)	3 (50)	0,10
Gestasyonel diyabet, n(%)	2 (33,3)	3 (50)	1 (16,7)	0,53
Gebelikte sigara kullanımı, n(%)	-	2 (100)	-	0,08
Polihidramnios, n(%)	2 (66,7)	1 (33,3)	-	0,58
Oligohidramnios, n(%)	1 (50)	-	1 (50)	0,31
Hastanede yatış süresi, ortalama±SD	14,1±14,7	11,66±9,6	11,55±8,6	0,74

Tablo 2. Bebeklerin solunumsal morbiditeleri ve kord kanı 25 (OH) D vitamin düzeyi arasındaki ilişki.

	25 (OH) D kord vitamin düzeyleri			
	Grup 1 (n=31)	Grup 2 (n=17)	Grup 3 (n=10)	p
Pnömotoraks, n (%)	-	1 (100)	-	0,32
Neonatal pnömoni, n (%)	3 (75)	1 (25)	-	0,43
Yenidoğan geçici takipnesi (YGT), n (%)	11 (45,8)	9 (37,5)	4 (16,7)	0,59
Mekonyum aspirasyonu (MAS), n (%)	4 (57,1)	1 (14,3)	2 (28,6)	0,44

Tablo 3. Term bebeklerin solunumsal destek süreleri.

	25 (OH) D vitamin düzeyleri			
	Grup 1 (n=31)	**Grup 2 (n=17)**	**Grup 3 (n=10)**	**p**
Entübe MV süresi (gün)	0 (0-7)	0 (0-2)	-	0,49
Nazal CPAP (gün)	0 (0-2)	2 (1-4)	2 (1-3)	0,62
Serbest O_2 süresi	2 (1-60)	2 (1-60)	2 (1-2)	0,72

median (min-max)
MV: mekanik ventilasyon
CPAP: Continious Positive Airway Pressure

pnömotoraks, MAS arasındaki ilişki değerlendirildi. Grup 1'deki 31 olgunun 3'ünde (%10) doğuştan pnömoni, 11'inde (%35) YGT, 4'ünde (%13) MAS geliştiği saptandı. Grup 2'deki 17 olgunun 1'ine (%5) doğuştan pnömoni, 9'una (%53) YGT, 1'ine (%5) MAS, 1 (%5)'ine de pnömotoraks; Grup 3'te 10 olgunun 4'üne (%40) YGT, 2'sine de (%20) MAS tanısı konuldu. Serum vitamin D düzeyleri ve YGT, doğuştan pnömoni, MAS, pnömotoraks ilişkili solunum sıkıntısı tanıları arasında istatiksel anlamlı fark bulunmadı (Table 2). Gruplar arasında invaziv ve invaziv olmayan mekanik ventilatör destek süreleri açısından fark yoktu (Tablo 3). Doğuştan pnömoni tanısı ile izlenen 4 hastadan 1'sinin ortalama 7 gün, 3'ünün 2 gün entübe olarak mekanik ventilatörde izlendiği ve bu hastaların hepsinin serum 25 (OH) D düzeyinin 5 ng/mL'nin altında olduğu görüldü.

TARTIŞMA

YGT, etiyopatogenezindeki esas mekanizma, fetal akciğer sıvısının gecikmiş rezorpsiyonudur. Epitelyal sodyum kanallarının immatür olması fetal alveoler sıvının rezorpsiyonunun yetersiz olmasına neden olmaktadır [14]. Aynı zamanda vitamin D eksikliği ile epitelyal sodyum kanal ekspresyonun azalması arasında ilişkili olabileceği konusunda birkaç görüş vardır [1]. Çalışmamızda, serum D vitamini düzeyi ile YGT arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, YGT oranı grup 1'de %45,8, grup 2'de %37,5, grup 3'te ise %16.7 olarak bulundu. Konca ve ark.'nın [1] yapmış oldukları bir çalışmada, 51 YGT tanısı almış term bebek ile 59 sağlıklı term bebeğin 25 (OH) D seviyesi karşılaştırılmış. YGT'li grupta vitamin D düzeyi 5,8±3,5 kontrol grubunda ise 8,7±4 ng/ml bulunmuştur. YGT tanısı ile izlenen grupta 25 (OH) D düzeylerinin anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda, YGT tanısı ile izlenen grupta D vit düzeyi 9,7±10,2 iken, YGT olmayan grupta ise 7,2±5,5 olarak bulundu (p>0,05). Omran ve ark.'nın [15] yapmış oldukları bir çalışmada ise, maternal ve neonatal dönemdeki düşük serum D vit düzeyinin YGT gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, YGT tanısı ile izlenen hastaların serum 25 (OH) D düzeylerinin 15,05±4,71 iken, kontrol grubunun da 29,08±5,41 (p=0,0001) oranında olduğu görülmüştür.

Literatürde yenidoğanlarda D vitamini eksikliği ile YGT gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma vardır [1]. Tedavi süresi uzamış YGT de sürfaktan yetersizliği veya disfonksiyonunun göz önünde bulundurulmasını gerektiğini savunan yazarlar da vardır [16,17]. Vitamin D eksikliği, akciğer yapısında değişiklikler ile birlikte sürfaktan üretiminde bozulmaya da neden olabilir [18]. Machado ve ark.'nın [17] yapmış oldukları bir çalışmada, YGT tanılı bebeklerde, sürfaktan fonksiyonunun azalması ile birlikte "lamellar body" hücre sayısının da düşük olduğu, YGT de solunum sıkıntısının beklenenden uzun sürmesinin sürfaktan anormalikleri ile ilişkili olabileceği savunulmuştur.

Yenidoğanlarda tüm solunum sıkıntısı nedenlerinin %40'ından fazlasını YGT oluştururken YGT dışı en sık görülen solunum sıkıntısı nedenlerini pnömoni, mekonyum aspirasyon sendromu, pnömotoraks, pulmoner arteryel hipertansiyon, hipoksik iskemik ensefolopati oluşturmaktadır [18]. Çalışmamızda, solunum

sıkıntısı olan 36 hastadan 24 (%66)'ünde YGT, 12 (%34)'sinde ise neonatal pnömoni, pnömotoraks ve MAS belirlenmiştir.

Karatekin ve ark.'nın [19] yapmış olduğu bir olgu-kontrol çalışmasında, alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle yoğun bakıma yatırılan yenidoğan bebeklerde 25 (OH) D düzeyinin aynı yaş grubunda sağlıklı bebeklere göre anlamlı olarak düşük olduğu, ayrıca annelerinin de D vitamini düzeyinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Vitamin D'nin, kathelidin gibi antimikrobiyal peptitlerin üretiminde doğrudan bir rolü vardır, böylece enfeksiyonları önlemedeki rolü açıklanabilir. Bronşiyal epitel 25 (OH) D3'ü lokal aktif 1,25 (OH) 2 D3'e dönüştürebilir, bu da inflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin üretimini azaltır ve antimikrobiyal peptitlerin sentezini arttırır [18]. Dinlen ve ark.'nın [20] akut alt solunum yolu enfeksiyonu olan term bebeklere yönelik yapmış oldukları bir çalışmada ise, 60 bebeğin 43'ünde 25 (OH) D seviyesi ortalama 9,5 ng/mL iken, kontrol grubunda ise 15,5 ng/mL olarak bulunmuştur. Türkiye'den yapılan bu çalışmada, solunum yolu enfeksiyonu insidansının serum 25(OH)D seviyesi 10 ng/ml'den düşük olduğunda önemli ölçüde arttığı belirlenmiştir.

Gününümüzde D vitamini eksikliğinin neonatal dönemdeki solunumsal morbiditeler için risk faktörü olduğunu gösteren araştırmalar mevcuttur. Ancak çalışmamızda, literatürden farklı olarak D vitamini eksikliği ile solunum sıkıntısı arasında anlamlı bir ilişki saptayamadık. Düşük D vitamini düzeyinin yenidoğan dönemdeki solunum sıkıntısı ile ilişkisi olup olmadığını kanıtlamak için iyi tasarlanmış yeni çalışmalara gereksinim vardır. Çalışmamızın kısıtlamalarından biri annelerin gebelik sırasında vitamin D seviyesilerin ölçülememesidir. İkinci kısıtlamamız ise olgu sayımızın az olmasıdır.

Sonuç olarak, D vitamini eksikliği yaygın olarak görülmekle birlikte, erken yenidoğan dönemdeki solunum sıkıntısı nedenleri ile kord kanı D vitamini düzeyi düşüklüğü arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Gelecekte geniş olgu serileri ile yapılacak yeni çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Konca C, Kahramaner Z, Bulbul M, Erdemir A, Tekin M, Ercan S et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D levels and TTN. Hormone Research in Paediatrics. 2014;81(6):397-401. https://doi.org/10.1159/000358521
2. Mohamed Hegazy A, Mohamed Shinkar D, Refaat Mohamed N, Abdalla Gaber H. Association between serum 25 (OH) vitamin D level at birth and respiratory morbidities among preterm neonates. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2018;31(20):2649-55. https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1350162
3. Tiwari S, Kumar R, Singla S, Dudeja A, Nangia S, Saili A. Congenital rickets presenting as refractory respiratory distress at birth. The Indian Journal of Pediatrics. 2014;81(8):800-2. https://doi.org/10.1007/s12098-013-1099-3
4. Yanık S, Keskinrüzgar A, Aras HA, Çetiner S. Vitamin D'nin Biyolojik Önemi Ve Diş Hekimliği İle Olan İlişkisi. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi. 2015; 25(1).
5. Akkoyun H, Bayramoglu M, Ekin S, & Çelebi F. D Vitamini ve Metabolizma İçin Önemi. Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi. 2013; 9(3).
6. Kabaran, S, Ayaz, A. Maternal ve fetal sağlık üzerinde B12, folik asit, A, D, E ve C vitaminlerinin etkileri. Türk Hijyen Deneysel Biyoloji Dergisi. 2013;70(2):103-112.
7. Yeşiltepe MG, Hatun Ş. Perinatal D vitamini yetersizliği. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2011;54:87-98.
8. Tsao PN, Wei SC, Chou HC, Su YN, Chen CY, Hsieh FJ. and Hsieh WS. Vascular endothelial growth factor in preterm infants with respiratory distress syndrome. Pediatric Pulmonology. 2005;39:461. https://doi.org/10.1002/ppul.20205
9. Zhang Y, Murphy JR, Hauk PJ, Goleva E. and Leung D. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2010;125:995. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.03.008
10. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. Pediatrics. 2008;122:398-417. https://doi.org/10.1542/peds.2007-1894
11. Rawlings JS, Smith FR. Transient tachypnea of the newborn: an analysis of neonatal and obstetric risk factors. American Journal of Diseases of Children. 1984;138:869-71. https://doi.org/10.1001/archpedi.1984.02140470067022
12. Davies Pamela A, Aherne W. Congenital pneumonia. Archives of disease in childhood, 1962;37(196):59.
13. Bacsık Robert D. Meconium aspiration syndrome. Pediatric Clinics of North America. 1977;24(3):463-79. https://doi.org/10.1016/S0031-3955(16)33457-5
14. Yurdakok M. Transient tachypnea of the newborn: what is new? Journal Maternal Fetal Neonatal Medicine. 2010;23(3):24-6. https://doi.org/10.3109/14767058.2010.507971
15. Omran, A, Mousa H, Abdalla MO, Zekry O. Maternal and neonatal vitamin D deficiency and transient tachypnea of the newborn in full term neonates. Journal of Perinatal Medicine 2017; 12-21.
16. James DK, Chiswick ML, Harkes A, Williams M, Hallworth J.

Non-specificity of surfactant deficiency in neonatal respiratory disorders. Br Med J (Clin Res Ed). 1984;288:1635-8. https://doi.org/10.1136/bmj.288.6431.1635
17. Machado LU, Fiori HH, Baldisserotto M, Ramos Garcia PC, Vieira AC, Fiori RM. Surfactant deficiency in transient tachypnea of the newborn. J Pediatr. 2011;159:750-4. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.04.023
18. Singh G, Sood R, Narang Singh G, Brar Kaur H, Bagga Kaur A. Association of serum vitamin D levels and transient tachypnea of newborn: a case control study.İnternational journal of contemporary pediatrics 2017 May;4(3):827-31.
19. Karatekin G, Kaya A, Salihoglu O, Balci H, Nuhoglu A. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. Europan Journal Clinical Nutrition. 2009;63(4):473-7. https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602960
20. Dinlen N, Zenciroglu A, Beken S, Dursun A, Dilli D, Okumuş N. Association of vitamin D deficiency with acute lower respiratory tract infections in newborns. Journal Maternal Fetal Neonatal Medicine. 2016;29(6):928-32. https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1023710

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2019;9(1):29-33
doi:10.5222/buchd.2019.79663

Özgün Araştırma / *Research Article*

Klasik Fenilketonüri Tanılı Olgularda Fenilalaninden Kısıtlı Diyetin Antropometrik Ölçümler Üzerine Etkisi

The Effect of Phenylalanine Restricted Diet on Anthropometric Parameters in Classical Phenylketonuria Patients

Engin Köse
Hatice Öztürk
Baransel Özdemir
Recep Eren Özçelik
Lütfiye Çiftçi
Kübra Çetin
Fatih Öztürk
Nur Arslan

ÖZ

Amaç: *Klasik fenilketonüri (FKÜ) doğumsal bir amino asit metabolizma bozukluğu hastalığıdır. Erken tedavinin hastalığın prognozunu etkileyen en önemli faktör olması nedeniyle hastalık ülkemizde olduğu gibi birçok ülkede yenidoğan tarama programıyla taranmaktadır. Tedavinin temelini, yaşam boyu fenilalaninden kısıtlı diyet oluşturur. Bu çalışmada, fenilketonüri tanılı olgularda fenilalaninden kısıtlı diyetin antropometrik ölçümler üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.*
Yöntem: *Bu çalışma, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Polikliniğinde, 2007-2015 yılları arasında, diyet tedavisi ile izlenen FKÜ tanılı 40 hasta ile diyet tedavisi almayan hafif hiperfenilalaninemi (HFA) tanısı ile izlenen 78 hastanın dosyalarının geriye dönük olarak incelenmesiyle yapıldı. Hastaların doğum, yaşamın 6., 12., 18., 24., 30. ve 36. ayında bakılan vücut ağırlığı, boy, vücut ağırlığı standart deviasyon skoru (SDS), boy SDS ve vücut kütle indeksi (VKİ) SDS değerlendirildi.*
Bulgular: *Olguların doğum, 6., 12., 18., 24., 30. ve 36. ay ortalama vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında, iki grupta kilo alımı açısından fark saptanmadı (p=0,516). Altı ay arayla bakılan boy uzunlukları incelendiğinde, üç yılın sonunda boy uzama hızının HFA grubunda FKÜ grubuna göre yüksek olduğu belirlendi (F(1,33)=3,443, p=0,037). Olguların doğum, 6. ay, 12. ay, 18. ay, 24. ay, 30. ay ve 36. ay vücut ağırlığı SDS, boy SDS ve VKİ SDS karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı.*
Sonuç: *Sonuç olarak, diyet tedavisi ile izlenen FKÜ hastalarında yaşamın ilk üç yılında HFA hastalarına göre boy uzama hızının yavaş olduğu fakat iki grup arasında VKİ açısından anlamlı fark olmadığı görülmektedir. Klasik fenilketonüri hastalarında boy uzamasının yavaş olmasına hastalara uygulanan fenilalaninden ve doğal proteinden kısıtlı diyetin neden olduğunu düşünmekteyiz.*

Anahtar kelimeler: *Klasik fenilketonüri, hiperfenilalaninemi, boy, ağırlık, antropometrik, vücut kitle indeksi*

ABSTRACT

Objective: *Classical phenylketonuria (PKU) is an inherited disorder of amino acid metabolism. Since treatment at an early stage is the most important factor effecting prognosis of the disease, the disease is screened with newborn screening program in our and in many countries as well. The basis of treatment is a life-long phenylalanine-restricted diet. In this study, we aimed to evaluate the effect of phenylalanine - restricted diet on anthropometric parameters of patients with the diagnosis of phenylketonuria*
Methods: *This study was conducted with retrospective review of the charts of 40 patients with PKU followed by dietary therapy and 78 patients with mild hyperphenylalaninemia (HPA) without dietary therapy in a pediatric nutrition and metabolism clinic between 2007 and 2015. Weight, height, weight standard deviation score (SDS), height SDS, Body mass index (BMI) SDS of the patients were assessed at birth, 6th, 12th, 18th, 24th, 30th, 36th months of life.*
Results: *In the comparison of the mean body weights of the patients at birth. 6th,12th, 18th, 24th, 30th, 36 months of life, there was no difference in weight gain of both groups (p=0.516). In the evaluation of height at six month- intervals, , height growth rate was higher in HPA group than PKU group at the end of the 3 years of life (F(1,33)=3.443,p=0.037). When body weights, height SDS, and BMI SDS were compared of the cases determined at birth 6th, 12th, 18th, 24th, 30th, 36th months of life any significant difference between the two groups was not detected*
Conclusion: *We can conclude that the height growth rate is lower in PKU patients followed up by dietary therapy than HPA patients, without any significant intergroup difference as for BMI We think that the lower height growth rate of PKU patients is the result of phenylalanine - and neutral protein-restricted diet.*

Keywords: *Classical phenylketonuria, hyperphenylalaninemia, height, weight, antropometric, body mass index*

Alındığı tarih: 23.07.2018
Kabul tarihi: 09.10.2018
Online Yayın tarihi: 14.03.2019

Nur Arslan
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Metabolizma Bilim Dalı,
İzmir, Türkiye
nur.arslan@deu.edu.tr
ORCİD: 0000-0003-3151-3741

E. Köse 0000-0001-7238-2894
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Metabolizma Bilim Dalı,
İzmir, Türkiye

H. Öztürk 0000-0002-4982-3257
B. Özdemir 0000-0002-1632-9324
R. Eren Özçelik 0000-0002-5732-5565
L. Çiftçi 0000-0002-5614-5298
K. Çetin 0000-0001-5439-4867
F. Öztürk 0000-0002-1566-0453
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İzmir, Türkiye

**Çalışmamız 4-7 Eylül 2018 tarihinde "SSIEM 2018 Annual Symposium Athens" poster olarak sunulmuştur (Poster no: 107).*

© Telif hakkı İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne aittir. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır.
Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.
© Copyright İzmir Dr. Behçet Uz Children's Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing.
Licenced by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

GİRİŞ

Klasik fenilketonüri (FKÜ) dünyada en sık görülen doğumsal bir amino asit metabolizma bozukluğu hastalığıdır. Karaciğerde fenilalanin hidroksilaz enziminin yokluğu veya yetersizliği nedeniyle esansiyel bir amino asit olan fenilalanin metabolize edilememekte, plazma fenilalanin düzeyi normalin 20-30 katı kadar artmakta, yüksek plazma fenilalanini kan beyin bariyerinden geçerek santral sinir sisteminde protein, miyelin, serotonin, dopamin ve norepinefrin gibi nörotransmitterlerin sentezini baskılamaktadır [1]. Bu durum, plazmadaki yüksek fenilalaninin kan beyin bariyerinde reseptör düzeyinde gerekli olan serbest L-amino asitlerin (lösin, izolösin, valin, tirozin, triptofan ve lizin) taşınmasının yarışmalı inhibisyonu ile meydana gelmektedir [2].

Fenilketonüri olgularında en çarpıcı bulgu olan zekâ geriliği ve diğer nörolojik sorunlar yaşamın ilk günlerinde başlanan tedavi ile önlenebilmektedir. Erken tedavinin hastalığın prognozunu etkileyen en önemli faktör olması nedeniyle hastalık ülkemizde olduğu gibi birçok ülkede de yenidoğan tarama programıyla taranmaktadır [3].

Tedavinin temelini yaşam boyu fenilalaninden kısıtlı diyet oluşturmaktadır. Fenilketonüri tanılı bireylerin diyetlerinden fenilalanin miktarı yüksek olan et, süt ve bunların ürünleri, yumurta, kuru baklagiller, kuruyemişler çıkarılmakta, orta düzeyde fenilalanin içeren tahıllar sınırlandırılmakta, fenilalanin içeriği düşük olan sebze ve meyveler bireyin yaşına ve alışkanlıklarına uygun olarak belirli miktarlarda verilmektedir. Bireyin büyüme ve gelişmesi için gerekli olan protein ise fenilalanin içermeyen özel amino asit karışımlarından sağlanmaktadır [4].

Literatürde FKÜ hastalarında uygulanan diyet tedavisinin hastaların antropometrik parametreler üzerine etkisi ile ilgili yayınlar bulunmakla birlikte, sonuçlar çelişkilidir [5-7]. Bu çalışmayla fenilalaninden ve doğal proteinden kısıtlı diyet alan FKÜ tanılı olgular ile HFA tanısı ile tedavisiz izlenen olguların yaşamın ilk 3 yılındaki büyüme parametreleri (antropometrik ölçümler) karşılaştırılarak, fenilalaninden ve doğal proteinden kısıtlı diyetin hastaların antropometrik parametreleri üzerine olan etkisinin araştırılması planlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Polikliniğinde, 2007-2015 yılları arasında izlenen olguların dosyaları geriye dönük incelenerek yapıldı. Tanı anında bakılan fenilalanin düzeyi 20 mg/dl üzerinde olan olgular klasik fenilketonüri olarak değerlendirilirken, klinik takibinde diyetsiz olarak kan fenilalanin düzeyi 2-6 mg/dl arasında olan olgular hafif hiperfenilalaninemi olarak değerlendirildi. Diyet tedavisi alan FKÜ tanılı 74 hasta ile diyet tedavisi almayan HFA tanılı 109 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Dosya taramasında verileri eksik olan, büyüme ve gelişmeyi etkileyebilecek ek hastalığı olan (hipotiroidi, büyüme hormonu eksikliği, çölyak hastalığı gibi) olgular çalışma dışı bırakıldı. Diyet tedavisi alan fakat diyete uyumu az olan olgular çalışmaya alınmadı. Tarama sonucunda FKÜ tanılı 40 olgu ve HFA tanılı 78 olgu çalışmaya dâhil edildi.

Hastaların doğum, yaşamın 6., 12., 18., 24., 30. ve 36. ayında bakılan vücut ağırlığı, boy, vücut ağırlığı standart deviasyon skoru (SDS), boy SDS ve vücut kitle indeksi (VKİ) SDS değerlendirildi. Antropometrik ölçümler http://www.ceddcozum.com/ sitesinde Türk çocukları için hesaplanan vücut ağırlığı, boy uzunluğu, vücut kitle indeksi değerleri referans alınarak hesaplandı [8]. Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı.

İstatistik Analizi:

Tüm analizler SPSS V22.0 yazılımı (IBM®, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Kategorik veriler sayı ve yüzde (%) ile belirtilirken, rakamsal veriler aritmetik ortalama±standart sapma (minimum-maksimum) şeklinde verildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/ Shapiro-Wilk testleri) incelendi. İki grubun (FKÜ ve HFA) tekrarlı ölçümlerin (vücut ağırlığı, boy, vücut ağırlığı SDS, boy SDS, VKİ SDS) değerlendirilmesinde tekrarlı ölçümler varyans analizi kullanılarak incelendi. Sferisite varsayımı sağlanmadığı durumlarda Greenhouse-Geisser düzeltmesi kullanıldı. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Yüz on sekiz hasta çalışmada geriye dönük olarak değerlendirildi. Olguların 40'ı (%33,9) FKÜ tanısı ile diyet tedavisi alırken, 78'i (%66,1) HFA tanısı ile diyet tedavisiz izlenmekteydi. Klasik fenilketonüri hastalarının %55'i (22), HFA hastalarının ise %46,2'si (36) kızdı. Her iki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,363).

Klasik fenilketonüri [3,2±0,4 kg (2,8-4,0)] ve HFA [3,2±0,5 kg (2,9-4,2)] hastalarının ortalama doğum ağırlıkları arasında bir fark saptanmadı (p=0,629). Olguların doğum, 6., 12., 18., 24., 30. ve 36. ay ortalama vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında, iki grupta kilo alımı açısından fark saptanmadı (p=0,516), (Tablo 1), (Grafik 1).

Klasik fenilketonüri [50,9±1,4 cm (2,8-4,0)] ve HFA [50,8±1,0 cm (50,0-52,0)] hastalarının doğum boyları

Tablo 1. Klasik fenilketonüri ve hiperfenilalaninemi hastalarının ilk 36 aydaki vücut ağırlıkları.

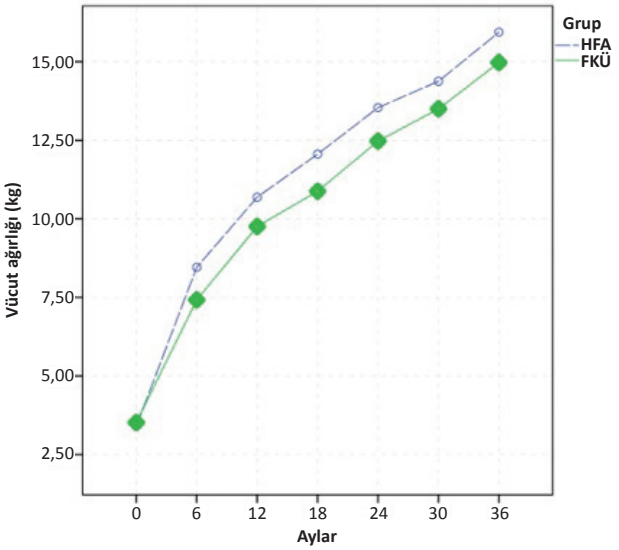
Vücut ağırlığı (kg) Ortalama ± SD (min-maks)	FKÜ (n=40)	HFA (n=78)
Doğum	3,2±0,4 (2,8-4,0)	3,2±0,5 (2,9-4,2)
6. ay	7,5±0,9 (6,0-9,4)	7,9±0,9 (5,8-10,9)
12. ay	9,5±1,1 (7,6-11,5)	10,0±1,3 (7,2-12,8)
18. ay	10,8±1,3 (8,3-13,0)	11,5±1,3 (9,3-14,8)
24. ay	12,3±1,3 (9,9-14,5)	12,8±1,5 (10,0-16,7)
30. ay	13,6±1,4 (11,0-16,6)	14,1±1,6 (10,1-17,8)
36. ay	14,8±1,7 (12,0-18,0)	15,3±1,6 (12,3-20,3)

FKÜ: klasik fenilketonüri, HFA: hiperfenilalaninemi, SD: standart deviasyon, SDS: standart deviasyon skoru, min: minimum, maks: maksimum.

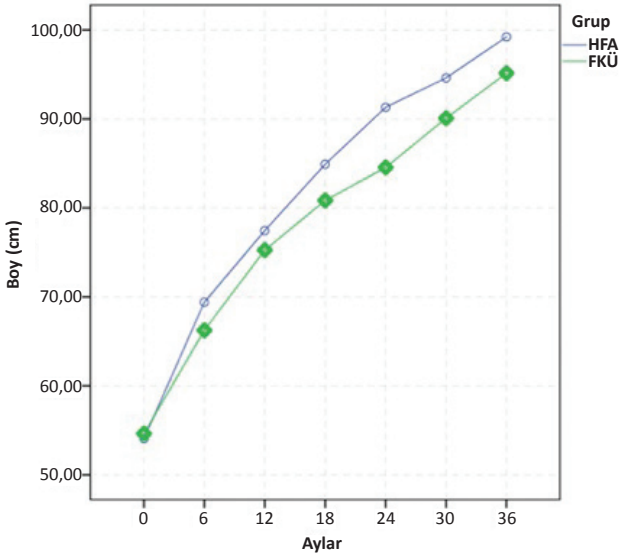
Tablo 2. Klasik fenilketonüri ve hiperfenilalaninemi hastalarının ilk 36 aydaki boy uzunlukları.

Boy (cm) Ortalama ± SD (min-maks)	FKÜ (n=40)	HFA (n=78)
Doğum	50,9±1,4 (49,0-53,4)	50,8±1,0 (50,0-52,0)
6. ay	66,2±1,8 (63,4-71,0)	67,1±2,6 (61,0-7,35)
12. ay	74,9±2,5 (70,4-79,2)	76,0±3,3 (70,5-84,0)
18. ay	80,5±3,0 (76,0-88,0)	81,5±3,8 (75,0-91,0)
24. ay	85,6±31 (80,0-93,0)	87,5±4,2 (81,0-98,0)
30. ay	90,7±3,9 (82,3-97,0)	92,1±5,0 (81,0-101,0)
36. ay	94,8±4,5 (85,0-102,0)	96,4±4,0 (87,5-104,0)

FKÜ: klasik fenilketonüri, HFA: hiperfenilalaninemi, SD: standart deviasyon, SDS: standart deviasyon skoru, min: minimum, maks: maksimum.



Grafik 1. Klasik fenilketonüri ve hiperfenilalaninemi hastalarının aylara göre vücut ağırlığı eğrileri (p=0,556).



Grafik 2. Klasik fenilketonüri ve hiperfenilalaninemi hastalarının aylara göre boy uzunluğu eğrileri (F(1, 33) = 3,443, p=0,037).

arasında bir fark saptanmadı (p=0,642). Altı ay arayla bakılan boy uzunlukları incelendiğinde, üç yılın sonunda boy uzama hızının HFA grubunda FKÜ grubuna göre yüksek olduğu saptandı (F (1,33)=3,443, p=0,037), (Tablo 2), (Grafik 2).

Tablo 3. Klasik fenilketonüri ve hiperfenilalaninemi hastalarının ilk 36 aydaki vücut ağırlık, boy ve vücut kitle indeksi standart deviasyon skorları.

Parametreler Ortalama ± SD (min-maks)		FKÜ (n=40)	HFA (n=78)
	VA SDS	-0,1±0,9 (-2,5-1,4)	-0,2±1,2 (-3,5-2,1)
Doğum	Boy SDS	0,6±0,7 (-0,2-1,7)	0,5±0,5 (0,0-1,2)
	VKİ SDS	0,0±1,1 (-3,6-1,6)	0,7±1,2 (-2,3-2,2)
	VA SDS	-0,2±0,9 (-1,7-1,7)	0,2±0,9 (-2,1-3,3)
6. ay	Boy SDS	-0,3±0,6 (-1,7-1,1)	-0,5±0,9 (-2,1-1,9)
	VKİ SDS	-0,1±1,3 (-2,4-2,5)	0,3±0,9 (-1,9-2,9)
	VA SDS	-0,3±0,9 (-1,7-1,2)	0,9±0,9 (-2,1-1,8)
12. ay	Boy SDS	-0,4±0,8 (-1,8-0,8)	-0,4±1,0 (-1,8-2,8)
	VKİ SDS	-0,1±1,1 (-2,5-1,6)	0,1±0,9 (-2,1-1,8)
	VA SDS	-0,3±0,9 (-1,7-1,9)	0,2±0,9 (-1,2-2,4)
18. ay	Boy SDS	-0,5±0,8 (-1,7-1,3)	-0,2±1 (-2,3-2,3)
	VKİ SDS	0,0±1,3 (-2,3-1,9)	0,4±1,0 (-3,2-2,8)
	VA SDS	-0,1±0,8 (-1,5-1,5)	0,2±0,9 (-1,4-2,2)
24. ay	Boy SDS	-0,05±0,9 (-1,9-1,7)	0,0±1,1 (-1,8-2,5)
	VKİ SDS	0,3±1,0 (-1,8-1,9)	0,4±1,0 (-1,8-2,7)
	VA SDS	0,0±0,8 (-1,4-1,4)	0,3±0,9 (-2,1-2,1)
30. ay	Boy SDS	-0,3±1,0 (-2,3-1,5)	0,0±1,2 (-2,7-2,6)
	VKİ SDS	0,3±0,9 (-1,2-1,6)	0,4±0,9 (-1,6-2,8)
	VA SDS	0,1±0,9 (-1,4-2,0)	0,3±0,8 (-1,2-2,2)
36. ay	Boy SDS	-0,1±1,1 (-1,7-1,8)	0,0±1,0 (-2,3-1,8)
	VKİ SDS	0,2±1,1 (-2,0-2,9)	0,3±0,9 (-1,5-2,1)

FKÜ: klasik fenilketonüri, HFA: hiperfenilalaninemi, SDS: standart deviasyon skoru, SD: standart deviasyon, SDS: standart deviasyon skoru, min: minimum, maks: maksimum, VA: vücut ağırlığı, VKİ: vücut kitle indeksi.

Olguların doğum, 6. ay, 12. ay, 18. ay, 24. ay, 30. ay ve 36. ay VKİ SDS karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı (p=0,556), (Tablo 3). Yaşımın ilk üç yılında vücut ağırlığı SDS ve boy SDS'ları açısından iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı (p=0,255; p=0,195), (Tablo 3).

TARTIŞMA

Literatürde, fenilketonüri tanılı olguların fiziksel büyümesinin değerlendirildiği birçok çalışma bulunmaktır. Bazı çalışmalarda, FKÜ hastalarının sağlıklı popülasyona göre fazla kilolu ya da obez olmaya yatkın olduğu saptanmıştır [9-11]. Bu duruma fenilalanin içermeyen amino asit bazlı ürünlerin ve karbonhidrat ağırlıklı düşük proteinli ürünleri içeren, doğal protein kaynaklarından fakir diyetin neden olduğu belirtilmektedir [12]. Sosyal yaşama diyetleri nedeni ile uyum sağlayamayan hastaların sportif aktivitelerden uzak kalmasının da obeziteye yatkınlık yarattığı düşünülmektedir. Diğer yandan FKÜ hastalarında büyüme parametrelerinin sağlıklı popülasyondan farkının olmadığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır [13-15]. Çalışmamızda, hastaların diyet tedavilerinin içerikleri araştırılmamakla birlikte, diyet tedavisi yapan olgularda tedavisiz olgulara göre VKİ SDS açısından yaşamın ilk 3 yılında bir fark saptanmamıştır.

Birçok çalışmada FKÜ hastalarında, hastaların aldıkları protein miktarı ile boy ölçümü arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir [16-18]. Daha önceki çalışmalarda yaşamın ilk yıllarında özellikle doğum ile 3 yaş arasında geçici büyüme geriliği olduğu belirtilmiş ve bu durum total proteinlerin yetersiz alımı ile ilişkilendirilmiştir [19,20]. Bizim çalışmamızda da, bu çalışmalara benzer şekilde ilk 3 yıl takibinde diyet tedavisi alan olgularda diyetsiz izlenen olgulara göre boy uzamalarında istatistiksel olarak anlamlı gerilik saptadık. Bu durumun daha önceki çalışmalarda da belirtildiği gibi, hastaların tükettikleri doğal protein miktarı ve amino asit karışımları tüketimi ile ilişkili olup olmadığını hastalarımızın diyet listeleri incelenmediği için değerlendiremedik.

Hastaların ebeveynlerinin antropometrik ölçümleri ve diyet özellikleri gibi analiz edilen parametrelere etki edebilecek faktörlerin incelenmemiş olması

ve çalışmanın tek merkezde ve kısıtlı sayıda hastada yapılmış olması çalışmanın kısıtlayıcı yönleri olarak görülmektedir. Ayrıca çalışmamızda, diyet tedavisine uymayan FKÜ tanılı olguların da değerlendirilmemiş olması çalışmamızın diğer bir kısıtlayıcı yönüdür.

Sonuç olarak, çalışmamızda diyet tedavisi ile izlenen FKÜ hastalarında yaşamın ilk üç yılında HFA hastalarına göre boy uzama hızının yavaş olduğu fakat iki grup arasında VKİ açısından anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. FKÜ hastalarında boy uzamasının yavaş olmasına hastalara uygulanan fenilalaninden ve doğal proteinden kısıtlı diyetin neden olduğunu düşünmekteyiz. Fenilalanin ve doğal proteinden kısıtlı diyetin antropometrik ölçümlere olan etkisinin daha iyi değerlendirilmesi için ileri dönük çok merkezli ve daha büyük yaş gruplarını da kapsayan, ebeveyn antropometrik ölçümlerini ve hastaların diyet içeriklerini de inceleyen kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Butler IJ, O'Flynn ME, Seifert WE, RodneyHowell R. Neurotransmitter defects and treatment of disorders of hyperphenylalaninemia. J Pediatr. 1981;98:729-33. https://doi.org/10.1016/S0022-3476(81)80832-3
2. vanSpronsen FJ, Hoeksma M, Reijngoud DJ. Brain dysfunction in phenylketonuria: Is phenylalanine toxicity the only possible cause? J Inherit Metab Dis. 2009;32:46-51. https://doi.org/10.1007/s10545-008-0946-2
3. Giżewska M, MacDonald A, Bélanger-Quintana A, Burlina A, Cleary M, Coşkun T, et al. Diagnostic and management practices for phenylketonuria in 19 countries of the South and Eastern European Region: survey results. Eur J Pediatr. 2016;175:261-72. https://doi.org/10.1007/s00431-015-2622-5
4. Küçükkasap, T. (2013). Türkiye'de Fenilketonüri Hastalığında Tanı, Tedavi, İzlem ve Uygulamaların Saptanması (Doktora tezi).
5. Rocha JC, vanSpronsen FJ, Almeida MF, Soares G, Quelhas D, Ramos E, et al. Dietary treatment in phenylketonuria does not lead to increased risk of obesity or metabolic syndrome. Mol Genet Metab. 2012;107:659-63. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2012.10.006
6. Belanger-Quintana A, Martínez-Pardo M. Physical development in patients with phenylketonuria on dietary treatment: a retrospective study. Mol Genet Metab. 2011;104:480-4. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.08.002
7. Rocha JC, vanSpronsen FJ, Almeida MF, Ramos E, Guimarães JT, Borges N. Early dietary treated patients with phenylketonuria can achieve normal growth and body composition. Mol Genet Metab. 2013;110 Suppl:S40-3. https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.10.009
8. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, et al. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2008;51:1-14.
9. Scaglioni S, Verduci E, Fiori L, Lammardo AM, Rossi S, Radaelli G, et al. Body mass index rebound and overweight at 8 years of age in hyperphenylalaninaemic children. Acta Paediatr. 2004;93:1596-600. https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2004.tb00849.x
10. Giovannini M, Verduci E, Salvatici E, Fiori L, Riva E. Phenylketonuria: dietary and therapeutic challenges. Med J Inh Metab Dis. 2006;30:145-52. https://doi.org/10.1007/s10545-007-0552-8
11. Acosta PB, Yannicelli S, Singh R, Mofidi S, Steiner R, DeVincentis E, et al. Nutrient intakes and physical growth of children with phenylketonuria under going nutrition therapy. J Am Diet Assoc. 2003;103:1167-73. https://doi.org/10.1016/S0002-8223(03)00983-0
12. MacDonald A, Asplin D. Phenylketonuria: practical dietary management. J Fam Health Care. 2006;16:83-5.
13. Allen JR, McCauley JC, Waters DL, O"Connor J, Roberts DC, Gaskin KJ. Resting energy expenditure in children with phenylketonuria. Am J Clin Nutr. 1995;62:797-801. https://doi.org/10.1093/ajcn/62.4.797
14. Van Spronsen FJ, Verkerk PH, Van HoutenM. Does impaired growth of PKU patients correlate with the strictness of dietary treatment? National Dutch PKU Steering Committee, Acta Paediatr. 1997;86:816-8. https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1997.tb08603.x
15. Huemer M, Huemer C, Moslinger D, Huter D, Stockler-ıpsiroglu S. Growth and body composition in children with classical phenylketonuria: results in 34 patients and review of literature. J Inherit Metab Dis. 2007;30:694-9. https://doi.org/10.1007/s10545-007-0549-3
16. Arnold GL, Vladutiu CJ, Kirby RS, Blakely EM, Deluca JM. Protein insufficiency and linear growth restriction in phenylketonuria. J Pediatr. 2002;141:243-6. https://doi.org/10.1067/mpd.2002.126455
17. Hoeksma M, Van Rijn M, Verkerk PH, Bosch AM, Mulder MF, de Klerk JB, et al. The intake of total protein, natural protein and protein substitute and growth of height and head circumference in Dutch infants with phenylketonuria. J Inherit Metab Dis. 2005;28:845-54. https://doi.org/10.1007/s10545-005-0122-x
18. Acosta PB, Yannicelli S. Protein intake affects phenylalanine requirements and growth of infants with phenylketonuria. Acta Paediatr Suppl. 1994;407:66-7. https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1994.tb13454.x
19. Van der Schot LW, Doesburg WH, Sengers RC. The phenylalanine response curve in relation to growth and mental development in the first years of life. Acta Paediatr. 1994;407:68-9. https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1994.tb13455.x
20. Van Spronsen FJ, Verkerk PH, Van Houten M. Does impaired growth of PKU patients correlate with the strictness of dietary treatment? National Dutch PKU Steering Committee. Acta Paediatr. 1997;86:816-8. https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1997.tb08603.x

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2019;9(1):34-40
doi:10.5222/buchd.2019.74507

Özgün Araştırma / *Research Article*

İzole Pulmoner Kapak Darlığında Balon Valvuloplasti Sonrası İzlemde Sağ Ventrikül Fonksiyonları

Right Ventricular Functions in Patients Undergone Balloon Valvuloplasty for Isolated Pulmonary Valve Stenosis

Nagehan Katipoğlu
Mehmet Küçük
Timur Meşe
Rahmi Özdemir
Murat Muhtar Yılmazer
Utku Karaarslan

ÖZ

Amaç: *İzole pulmoner kapak darlığı, sağ ventrikül çıkım yolu darlıklarının en sık görüleni olup, tedavisinde ilk seçenek balon valvuloplasti (BVP)'dir. Bu çalışmada, pulmoner darlık nedeniyle pulmoner BVP yapılan olguların ortalama 4 yıllık (2 ay-11 yıl) takiplerinde sağ ventrikül fonkiyonlarının ekokardiyografi ile değerlendirilmesi amaçlandı.*
Yöntem: *Çalışmaya 33 hasta (11 kız, 22 erkek, ortalama yaş 7,7±5,6 yıl), cinsiyet ve yaş uyumlu 50 sağlıklı çocuk alındı. İki boyutlu, PW Doppler ve doku Doppler ekokardiyografi yapılarak sonuçlar her iki grupta karşılaştırıldı.*
Bulgular: *Hasta grubunda iki boyutlu ekokardiyografi ile bakılan TAPSE, RVED, RVFAC değerinin; PW Doppler ekokardiyografi ile bakılan triküspit E ve A dalgası, E/A oranı ve ET'nin; doku Doppler ekokardiyografi ile bakılan triküspit S ve E dalgası, E/A oranı ile ET'nin hasta grubunda daha düşük olduğu saptandı. Hasta grubunda hem PW Doppler hem de doku Doppler ekokardiyografi ile bakılan IVRT ve IVCT'nin artışına bağlı Tei indeksinin arttığı görüldü. Hastalarda %21,2 oranında hafif pulmoner yetersizlik saptandı.*
Sonuç: *Pulmoner kapak darlıklarında BVP etkili ve emniyetli bir yöntemdir. BVP sonrası pulmoner kapaktaki rezidü gradiyent beraberinde ventrikül yetersizliği sorunlarını getirmekte ve sağ ventrikül Tei indeksi göz önüne alındığında sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları azalmaktadır.*

Anahtar kelimeler: *Pulmoner darlık, balon valvuloplasti, Doppler ekokardiyografi, miyokard performans indeksi*

ABSTRACT

Objective: *Isolated pulmonary valve stenosis is the most common cause of the right ventricular outflow tract obstruction, and balloon valvuloplasty (BVP) has been the treatment of choice in these subgroup of patients. In this study, we aimed to evaluate right ventricular functions of patients who underwent BVP for PS using two-dimensional, pulse wave (PW) Doppler and tissue Doppler echocardiography during an average of 4 years (2 months-11 years) of follow-up period.*
Methods: *33 patients (11 female, 22 male; mean age with a mean age of 7.7±5.6 years) and age and gender-matched healthy 50 children were included in the study. The results of both groups were evaluated using 2-D PW-Doppler and tissue Doppler echocardiographies.*
Results: *In our study, the two-dimensional echocardiography derived TAPSE, RVED and RVFAC values; PW Doppler echocardiography derived tricuspid E and A waves, E/A ratio, and ET; tricuspid S and E wave, E/A ratio and ET obtained from tissue Doppler echocardiography were found to be lower in the patient group. IVRT and IVCT values obtained from both tissue Doppler and PW Doppler echocardiography, and the Tei index, were found to be increased in the patient group. A mild degree of pulmonary insufficiency after BVP was present in 21.2% of the patient group.*
Conclusion: *BVP appears to be a safe and effective option in the treatment of congenital pulmonary valve stenosis. Presence of residual stenosis after BVP is found to be associated with right ventricular failure. Increased Tei index showed the presence of decreased right ventricular systolic, and distolic functions in patients who underwent BVP for PS.*

Keywords: *Pulmonary stenosis, balloon valvuloplasty, Doppler echocardiography, myocardial performance index*

Alındığı tarih: 30.04.2018
Kabul tarihi: 25.10.2018
Online Yayın tarihi: 14.03.2019

Nagehan Katipoğlu
Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği, İzmir, Türkiye
drn.katipoglu@gmail.com
ORCİD: 0000-0002-5792-3733

M. Küçük 0000-0001-6259-0972
T. Meşe 0000-0002-4433-3929
R. Özdemir 0000-0002-2775-166X
M.M. Yılmazer 0000-0003-0819-5829
Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Kardiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

U. Karaarslan 0000-0002-3267-6983
Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatrik Yoğun Bakım Ünitesi, İzmir, Türkiye

© Telif hakkı İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne aittir. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır.
Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.
© Copyright İzmir Dr. Behçet Uz Children's Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing.
Licenced by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

GİRİŞ

Sağ ventrikül (RV) çıkım yolu darlıkları; pulmoner arter semiluner kapak seviyesinde (valvüler), kapak seviyesinin altında (subvalvüler) ve kapak seviyesinin üzerinde (supravalvüler) olmak üzere üç tipte görülür [1]. Subvalvüler darlık %5, supravalvüler darlık %2-3 oranında görülürken, en sık %80-90 oranında izole pulmoner kapak darlığı (PD) görülmektedir. Tüm konjenital kalp hastalıkları içinde PD %8-10 oranında görülür [2].

Pulmoner darlığın şiddetine göre klinik bulgular ve tedavi şekilleri değişmektedir. Pulmoner kapak gradiyenti 40 mmHg'nın altında ya da RV basıncı sol ventrikül basıncının yarısından az ise hafif; gradiyent 40-80 mmHg arasında ya da RV basıncı sol ventrikül basıncının %50-75'i kadar ise orta; gradiyent 80 mmHg'nın üzerinde ya da RV basıncı sol ventrikül basıncının %75'inden fazla ise ağır pulmoner darlık olarak derecelendirilir [2]. Hafif ve orta derecede PD klinik olarak iyi tolere edilirken, ağır darlıklara balon valvüloplasti (BVP) veya cerrahi tedavi gerekebilir. Kan ve ark.'nın [3] 1982 yılında ilk kez 8 yaşındaki bir çocukta uyguladıkları perkütan pulmoner BVP ile BVP geleneksel cerrahi valvotominin yerini almıştır.

Bu hastalarda pulmoner kapak sistolde tam olarak açılamaz, RV sistolik basıncı yükselir ve pulmoner arter ile arasında sistolik basınç farkı oluşarak klinik bulguların gelişmesine neden olur. Özellikle darlığın şiddetine bağlı RV hipertrofisi gelişir. Müdahale edilmeyen olgularda infundibuler hipertrofi sonucu dinamik subvalvar darlık gelişebilir. Darlığın şiddetinin artması durumunda RV dilatasyonu başlar ve RV yetersizliği ile sonuçlanır. Klinik bulguların derecesini ve tedavi yanıtlarını etkileyen diğer etken ise pulmoner kapağın yapısıdır. Özellikle displastik kapaklar belirgin olarak kalın ve fazla doku parçalarını içeren yaprakçık yapısı, hipoplazik anülüs ve pulmoner arter trunkusunda daralma nedeniyle kötü klinik gidiş ve yetersiz tedavi yanıtlarına neden olabilmektedir [2].

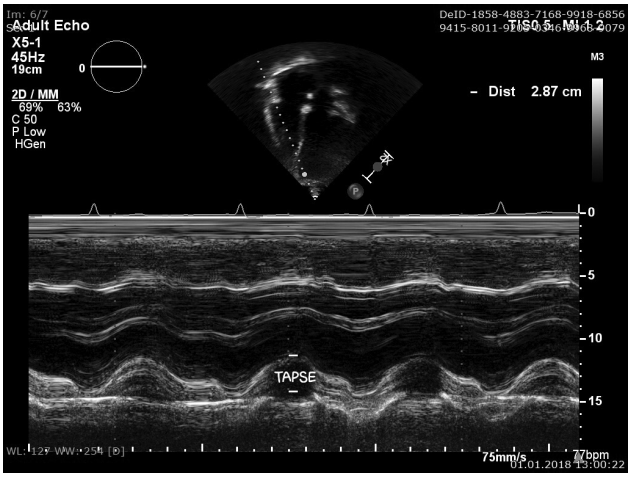
Bu çalışmadaki amacımız, pulmoner BVP sonrası RV fonksiyonlarını iki boyutlu, PW (pulse wave, nabızlı dalga) Doppler ve doku Doppler ekokardiyografi ile incelemek ve kısa-orta-uzun dönem izlem sonuçlarını sunmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

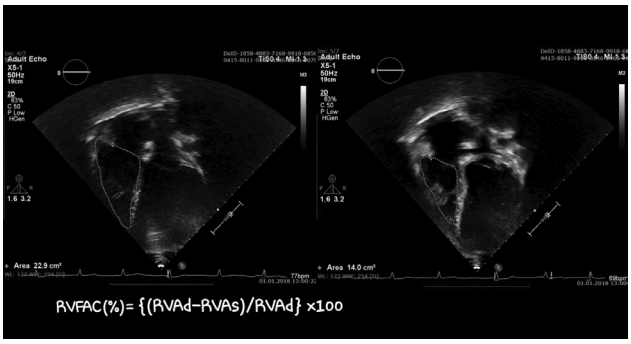
İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Kardiyoloji Kliniğinde 2004-2014 yılları arasında PD nedeniyle BVP yapılan olgulardan Kasım 2014-Nisan 2015 tarihleri arasında poliklinik kontrolüne gelen 33 hasta (11 kız, 22 erkek, ortalama yaş 7,7±5,6 yıl) prospektif olarak incelendi. Benzer yaş ve cinsiyette sağlıklı 50 çocuk kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

Olguların görüntüleri sırtüstü veya hafif sol yana yatar pozisyonda 2 boyutlu ve Doppler ekokardiyografi (Vivid S6, General Electric's Healthcare, Milwaukee, WI, USA) cihazı kullanılarak Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti (ASE)'nin önerdiği standart görüntüleme teknikleri kullanılarak elde edildi [4].

İki boyutlu ekokardiyografi ile apikal dört boşluk pozisyonunda RV boşluk genişlikleri değerlendirildi.



Resim 1. İki boyutlu ekokardiyografi ile TAPSE ölçümü. (TAPSE: Triküspit anüler düzlemin sistolik hareketi)



Resim 2. İki boyutlu ekokardiyografi ile RVFAC ölçümü. (RVFAC: Sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi, RVAd: Sağ ventrikül diastol sonu alanı, RVAs: Sağ ventrikül sistol sonu alanı)

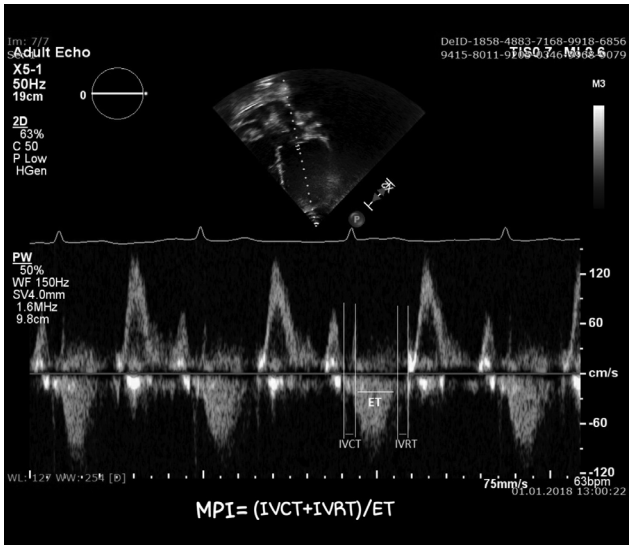
Triküspit anüler düzlemin sistolik hareketi (TAPSE) ölçüldü (Resim 1). Ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi (RVFAC) hesaplandı (Resim 2) [5].

Pulse Wave Doppler ve Doku Doppler Ekokardiyografi ile RV miyokard performans indexi (Tei indexi) (MPİ) için gerekli zaman aralıkları ASE'ye uygun olarak ölçüldü (Resim 3). Ölçümler birbirini izleyen en az üç atım ortalaması alınarak hesaplandı [6].

Çalışmada, BVP sonrası pulmoner kapakta ölçülen basınç gradiyentinin 40 mmHg'nın altına düşmesi işlemsel başarı olarak tanımlandı.

İstatistiksel analizler 'SPSS 18.0 for Windows' istatistiksel analiz paket programında yapıldı. Veriler dağılımlara göre ortalama±standart sapma ve ortanca, kartiller arası mesafe şeklinde verildi. İki grup arasında karşılaştırmalarda bağımsız grup t testi, non parametrik koşulların sağlandığı durumlarda Mann Whitney U ve gruplar arası oranların karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Gruplar arası korelasyon için Spearman ve Pearson korelasyon testleri kullanıldı. Çalışmada, $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmamız için İzmir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulundan 06/11/2014 tarihinde 047 no.lu karar ile onay alınmıştır.



Resim 3. Pulse Wave Doppler ekokardiografi ile MPI ölçümü. (MPI: Miyokard performans indexi, IVCT: İzovolemik kasılma zamanı, IVRT: İzovolemik gevşeme zamanı, ET: Ejeksiyon zamanı)

BULGULAR

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet özellikleri benzer olup, demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterildi.

Hastaların BVP öncesi ortalama pulmoner kapak gradiyenti ekokardiografide 77,9±24,6 mmHg olup, kataterizasyonda 65,5±21,9 mmHg idi. İşlem sonrası ise ekokardiografi ile pulmoner kapak gradiyenti 39,7±17,5 mmHg'a, katater ile ölçümü 32,3±18,5 mmHg'ya düştüğü izlendi. İşlem öncesi ve sonrası ekokardiyografi ve katater ile ölçülen pulmoner kapak gradiyentleri arasında anlamlı korelasyon bulundu (sırası ile r=0,82 p=0,00 ve r=0,86 p=0,00). Yenidoğan döneminde tanı alıp BVP uygulanan 4 hastanın ise girişim öncesi ekokardiyografi ile ölçülen ortalama pulmoner arter gradiyenti 83,7±45 mmHg iken, işlem sonrası 45±16,8 mmHg saptandı.

Çalışmadaki hastaların 12 (%36)'sinde işlem sonrası pulmoner kapakta ölçülen basınç gradiyenti 40 mmHg'dan büyüktü. Bu hastaların 7 (%21,2)'si gradiyent artışına bağlı farklı seansta yine BVP işlemine alındı. Diğer 5 hastanın ise izleminde gradiyentlerinin 40 mmHg altına indiği izlendi. Yine BVP uygulanan 7 hastanın 4'ü displastik kapak yapısına sahip olan hastalardı. Displastik kapak insidansımız %15,1 olup, bu hastaların işlem öncesi ve sonrası pulmoner kapak

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri.

	Hasta grubu (n=33)	Kontrol grubu (n=50)	P değeri
Yaş (yıl)*	6,4 (9)	5 (6)	N.S
Cinsiyet (E/K) (n)	22/11	28/22	N.S
Boy (cm) **	120±31,4	119±24,8	N.S
Ağırlık (kg) *	21 (25)	21 (13,5)	N.S
Vücut Yüzey Alanı (m^2) *	0,81 (0,66)	0,81 (0,38)	N.S
Kan Basıncı :			
Sistolik (mmHg)	96±9,6	101±10,9	0,03
z skoru **	-0,28±0,61	0,53±0,65	0,00
Diastolik (mmHg)	56,3±5,9	62,8±8,8	0,00
z skoru **	-0,26±0,48	0,40±0,71	0,00
Ortalama kalp hızı (dk.) **	85±11	96±12	N.S
BVP yaşı (yıl) *	4 (5,8)		
BVP sonrası geçen süre (yıl) *	4 (3,8)		

**Veriler ortanca (kartiller arası mesafe) olarak sunulmuştur. **Veriler ortalama±standart sapma olarak sunulmuştur. N.S.: İstatistiksel olarak anlamsız, BVP: Balon Valvuloplasti.*

gradiyentleri arasındaki fark (23±10,3 mmHg) displastik olmayan kapak yapısına sahip hastalara (35±18,3 mmHg) göre daha az olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Olguların ölçülen pulmoner kapak çapı ortalaması 13,5±4,9 mm (z skoru -2,5±1,06) iken işlemde kullanılan balon çapları 17,6±6,3 mm idi. Balon çapının kapak çapına oranı 1,3±0,12 saptandı. Kontrolde 7 hastada hafif pulmoner yetersizlik görülmüş olup bu hastalarda kullanılan balon çapı (oran: 1,36±0,14) pulmoner yetersizlik gelişmemiş 26 hastaya uygulanan balon çapından (oran: 1,29±0,12) daha geniş olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05).

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubu ekokardiyografik ölçümlerin karşılaştırılması.

	Hasta grubu (n=33)	Kontrol grubu (n=50)	P değeri
Standart Ekokardiyografi*			
RVEDd (mm)	25,7±7,01	26,6±5,3	N.S
RVEDd z skoru	>+3	>+3	N.S
RVFAC (%)	36.8±9,6	37.5±5,4	N.S
TAPSE (mm)	21,1±3,7	23,0±3,3	0,02
TAPSE z skoru	1,2±2,3	2,6±1,7	0,00
EF (%)	62,4±1,51	62,4±1,66	N.S
Pulsed Wave Doppler Ekokardiyografi*			
E (cm/s)	59,8±5,4	69,2±12,5	0,00
A (cm/s)	41±5	42,6±8,8	N.S
E/A	1,4±0,1	1,6±0,1	0,00
IVCT (ms)	55,4±10,3	48,6±7,6	0,02
IVRT (ms)	58,6±11,9	46,5±6,4	0,00
ET (ms)	218,8±20,4	235,7±24,1	0,01
MPI	0,52±0,08	0,39±0,03	0,00
Doku Doppler Ekokardiyografi*			
Sm (cm/s)	11,2±2,1	13,5±1,7	0,00
Em (cm/s)	14±3,3	17±2,8	0,00
Am (cm/s)	9,6±2,5	9,7±2,3	N.S
Em/Am oranı	1,5±0,5	1,7±0,2	N.S
IVRT (ms)	58,4±10,3	48,4±5,5	0,00
IVCT (ms)	54,8±8,9	48±5,9	0,00
ET	222,3±18,9	260,6±6,6	0,00
MPI	0,51±0,07	0,36±0,04	0,00

**Veriler ortalama±standart sapma olarak sunulmuştur. N.S.: İstatistiksel olarak anlamsız, RVEDd: Sağ ventrikül diyastol sonu çapı, RVFAC: Sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi, TAPSE: Triküspit anüler düzlemin sistolik hareketi, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, E: Erken hızlı dolma fazı, A: Atriyal kontraksiyon fazı, IVCT: İzovolemik kasılma zamanı, IVRT: İzovolemik gevşeme zamanı, MPI: Miyokard performans indexi, Sm: Ventriküler ejeksiyon, Em: Pasif ventrikül dolumu, Am: Atriyum kasılması ile oluşan ventrikül dolumu, ET: Ejeksiyon zamanı.*

Hasta ve kontrol grubunun ekokardiyografik ölçüm değerleri Tablo 2'de verildi. TAPSE ile yaş (r=0,51, p=0,00) ve vücut yüzey alanı (r=0,56, p=0,00) arasında pozitif korelasyon saptandı.

TARTIŞMA

Ekokardiyografi, PD tanı ve takibinde etkinliği ve güvenilirliği kabul görmüş bir yöntemdir. Doppler ekokardiyografi ile elde edilen veriler ile kardiyak kateterizasyondaki direk ölçümler arasında anlamlı korelasyon olduğu gösterilmiştir [7]. Çalışmamızda da işlem öncesi ve sonrası ekokardiyografi ve katater ile ölçülen pulmoner kapak gradiyentleri arasında anlamlı korelasyon saptandı. Bu yüzden PD olan hastalarda girişimsel tedavi gerekmedikçe tanısal kalp kateterizasyonuna gerek olmadığı düşünüldü.

Ülkemizde BVP 1989 yılında yapılmaya başlanmış olup, Özme ve ark.'nın [8] yaş ortalaması 7 yıl olan 10 olgu (6 erkek, 4 kız) ile yaptıkları ilk çalışmada, işlem öncesi 114,5±35,4 mmHg olan pulmoner kapak sistolik gradiyentin işlem sonrası 43,0±13,8 mmHg olduğu, 3 hastada yeniden darlık nedeniyle yine BVP yapıldığı bildirilmiştir. Akçurin ve ark.'nın [9] yaptığı çalışmada, işlem öncesi gradiyent ortalama 95 mmHg iken, işlem sonrası 30 mmHg'ya gerilemiş ve %28 minimal pulmoner yetersizlik saptanmıştır. Raquel ve ark.'nın [10] çalışmasında, yaklaşık 15 yıllık izlemde tüm hastalarda pulmoner yetersizlik geliştiği görülmüştür. Pulmoner yetersizlik, ekokardiografik bulgulara göre üç sınıfa ayrılır. Hafif pulmoner yetersizlikte kapak altında küçük mum alevi görüntüsü olup, jet akım genişliğinin RV çıkım çapına oranı 1/3'den küçüktür. Orta pulmoner yetersizlikte pulmoner arterde retrograd diyastolik akım olup, jet akım genişliğinin RV çıkım çapına oranı 1/3 ile 2/3 arasındadır. Ağır pulmoner yetersizlikte ise her iki pulmoner arter dalında retrograd diyastolik akım saptanırken, jet akım genişliğinin RV çıkım çapına oranı 2/3'ten büyüktür [11]. Bizim olgularımızda da, BVP ile yeterli gradiyent azalması saptanmış olup, ortalama 4 yıllık izlemde hastaların %21'inde hafif pulmoner yetersizlik geliştiği izlendi.

Hastalığın klinik seyri, yenidoğan ve diğer yaş grubu çocuklar olmak üzere iki temel grupta incele-

nir. Hafif ya da orta derece PD olan yenidoğanlar genellikle semptomsuzdur, ağır darlığı olanlar ise girişim yapılmazsa ölümcül seyredebilir. Loureiro ve ark.'nın [12] 24 kritik PD nedeniyle takipli yenidoğan olgularında BVP ile %75 başarı oranı elde ettikleri görülmüş olup, Holzer ve ark.'nın [13] 211 hasta (%45'i yenidoğan) üzerinde yaptığı çalışmada, yenidoğan olgularında işlemsel başarının %96, büyük çocuklarda ise %87 olduğu saptanmış. Hastalarımızda ise yenidoğan döneminde tanı alıp acil BVP uygulanan 4 hastanın 2 (%50)'sinde işlemsel başarı elde edildi. BVP sonrası pulmoner kapak gradiyenti 40 mmHg'nın üzerinde olan diğer iki hastanın birinde displastik kapak yapısı olduğu ve 2,5 yıllık takibi süresinde yeniden darlık nedeniyle bir kez daha BVP yapıldığı görüldü. Çalışmamızdaki büyük çocuklarda ise ilk yapılan BVP sonrası işlemsel başarı oranı %66 olarak saptandı.

Pulmoner kapak darlığı tedavisinde girişimsel yöntemlerin yanında medikal tedaviler de kullanılmaktadır. Kalp yetmezliği gelişen hastalarda antikonjestif tedaviler, siyanozu olanlarda prostoglandin E1 ve oksijen desteği uygulanmaktadır. Özellikle BVP sonrası hastalarda infindibuler hipertrofi ve spazma bağlı rezidü gradiyent görülebilir. Bunun önlenmesi için atenolol, esmolol ve propranolol gibi betablokerler tercih edilir [14]. Çalışmamızda, 33 hastanın 12'sinde (%36) rezidüel gradiyent olup, bu gradiyentin benzer mekanizmalar ile oluştuğu düşünülerek propranolol tedavisi başlanmıştı. Beş hastanın rezidü gradiyentinin propranolol sonrası gerilediği görüldü. Yine BVP uygulanan 7 hastanın ise 4'ü displastik kapak yapısına sahip olan hastalardı. Bu dirençli stenozların displastik kapak ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Çalışmamızda, displastik kapak insidansı %15,1 iken, Behjadi-Ardakani ve ark.'nın çalışmasında, restenoz nedeniyle %3,8 hastaya ikinci kez BVP yapıldığı ve hastalardaki displatik kapak insidansının %6,7 olduğu saptanmıştır [15].

Balon çapının seçiminde yapılan çalışmalar sonucunda, "over-sized" balon kullanımı konusunda görüş birliği vardır. Girişimin yaygınlaşmaya başladığı ilk yıllarda pulmoner anulüs çapına eşit balon kullanılmaktaydı. Fakat yapılan hayvan deneylerinden sonra insanlarda da anulus çapından %20-40 daha fazla çapa sahip balonlar kullanılmaya başlandı [16]. "Oversized" balon kullanımının etkinliği Aydoğan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ortaya konulmuştur [17]. Biz de çalışmaya dahil ettiğimiz tüm hastalarda pulmoner kapak çapının yaklaşık %20-30'u kadar geniş balon kullandık. Berman ve ark.' nın [18] çalışmasında, pulmoner yetersizlik gelişen hastalarda "oversized" balon (oran: 1,33-1,5) kullanıldığı saptanmış. Çalışmamızda da, pulmoner yetersizlik gelişen 7 hastamızda kullanılan balon çapının daha geniş olduğu görüldü.

Pulmoner yetersizlik nedeniyle uzun dönemde volüm yüküne maruz kalan sağ ventrikülde dilatasyon ve yetersizlik esas sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Mercer-Rosa ve ark.'nın [19] Fallot tetralojisi ve izole pulmoner kapak darlığı olan hastaları karşılaştırdığı çalışmasında, pulmoner yetersizliğin RV disfonksiyonu ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda saptanan pulmoner yetersizliğin hafif olması nedeniyle hastalarda volüm yüküne bağlı görülen periferik ödem, venöz dolgunluk, hepatomegali, asit, plevral efüzyon gibi klinik RV disfonksiyonu saptanmadı.

Pulmoner BVP morbidite ve mortalite oranı oldukça düşük olan bir girişimdir. Komplikasyon görülme sıklığı yaş ile ters orantılıdır. Kapak ve anülüsün yırtılması, tamponad, triküspit ve pulmoner kapak yetersizliği, femoral ven trombozu, infektif endokardit, aritmiler, kanama ve tromboz, bradikardi, hipotansiyon ve ölüm gibi komplikasyonlar görülebilir [20]. Parent ve ark.'nın [21] yaptığı bir çalışmada olduğu gibi çalışmamızda da pulmoner yetersizlik dışında komplikasyon saptanmadı.

Son yıllarda sistolik ve diyastolik zaman aralıklarının ölçülmesi ile elde edilen MPİ global sağ ve sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde yararlıdır. Bu indeks kalp hızı, kan basıncı, triküspid yetersizliği ve pulmoner hipertansiyon gibi ön ve ard yükten etkilenmediği için önemlidir. Ancak orta ve ağır pulmoner yetersizlik varlığında PW Doppler ile elde edilen MPİ global RV fonksiyonlarını ölçmede hassas olmayıp, bu grup hastalarda doku Doppler yöntemi ile elde edilen MPİ daha hassastır [22]. Burwash ve ark.'nın [23] çalışmasında, miyokardiyal fonksiyonlar bozulduğunda ejeksiyon zamanının kısaldığı, izovolemik kasılma ve gevşeme zamanları-

nın uzadığı bildirilmiştir.

Sağ ventrikülün anatomik yapısı ve geometrisi nedeniyle sol ventrikül gibi EF ölçümü M-mode veya Simpson yöntemi ile net bir şekilde ölçülemeyebilir [24]. TAPSE ve RVFAC, Amerika ve Avrupa ekokardiyografi klavuzlarında yer alan ve RV sistolik fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan basit, invaziv olmayan ekokardiyografik parametredir. TAPSE ilk olarak 1984'te Kaul ve ark. [25] tarafından radyonüklid yöntemle ölçülen sağ ventrikül EF ile korele bir indeks olarak gösterilmiştir. Kalp yetersizliği olan hastalarda azalmış olan TAPSE kötü prognozla yakından ilişkilidir. Sağ ventrikül EF ile TAPSE arasındaki güçlü korelasyon birçok çalışmada gösterilmiştir [26]. Erişkinlerde TAPSE'nin 2 cm ve altında olması, sağ ventrikül EF'nun %40 ve altında olduğu anlamına gelir. Çocuk yaş grubunda normal erişkin değerleri kullanılmamakta ve TAPSE gelişimsel değişkenlik göstermektedir. Kız ve erkeklerde TAPSE normal değerleri arasında anlamlı farklılık yoktur [27]. Koestenberger ve ark. [28] yaş ve vücut yüzey alanı ile TAPSE arasında güçlü pozitif korelasyon olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda da benzer korelasyon gösterildi.

Miller ve ark. [26] MPİ ve TAPSE'nin RV sistolik fonksiyonlarını belirlemede yüksek sensitivite ve spesifitesiye sahip olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda da, hasta ve kontrol grubunda MPİ ve TAPSE değerleri arasında anlamlı fark saptandı (sırası ile p=0,00, p=0,02).

Amerika ve Avrupa ekokardiyografi klavuzlarında erişkinlerde RVFAC değerinin %60'ın üzerinde olması normal ventriküler fonksiyonları gösterdiği, %40 olması hafif ventrikül disfonksiyonunu ve %20'nin altındaki değerler ciddi ventrikül disfonksiyonunu gösterdiği, bunun yanında RVFAC değerinin %35'ten fazla olması normal RV sistolik fonksiyonlarının tahmininde kullanılabileceği belirtilmiştir [6]. Çalışmamızda, hasta grubunda RVFAC %36,8±9,6 iken, kontrol grubunda %37,5±5,4 ölçülse de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,73).

Çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı yönü, olguların nispeten sayıca az olması ve hastaların pulmoner BVP öncesi doku Doppler incelemelerinin olmamasıdır.

Sonuç olarak, PD nedeniyle BVP uygulanıp takibinde rezidü gradiyent saptanan olguların, pulmoner yetersizlik ile RV subklinik yetersizliği sorunları açısından standart ekokardiografinin yanında MPİ ve TAPSE ile yakın takip edilmesi yararlı olacaktır. Bu hastalarda subklinik RV yetersizliği risklerinin belirlenmesine yönelik daha geniş çaplı, ayrıntılı çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia: Saunders Elseviers; 2011.
2. Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Felters TF. Heart Disease in Infants, Children and Adolescents. Prieto LR, Latson LA, editors. Pulmonary stenosis. 8th ed. USA: Lippincott Williams Wilkins; 2013. p. 913-38.
3. Kan JS, White RI Jr, Mitchell SE, Anderson JH, Gardner TJ. Percutaneous transluminal balloon valvuloplasty for pulmonary valve stenosis. Circulation. 1984;69(3):554-60. https://doi.org/10.1161/01.CIR.69.3.554
4. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. J Am Soc Echocardiogr. 2005;18(12):1440-63. https://doi.org/10.1016/j.echo.2005.10.005
5. Feigenbaum H, Amstrong WF, Ryan T. Feigenbaum's Echocardiography. 6th ed. USA: Lippincott Williams Wilkins; 2005. p. 139-41.
6. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adult: a report from the American Society of Echocardiograph endorsed by the European Assosiation of Echocardiograph. J Am Soc Echocardiogr. 2010;23(7):685-713. https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.05.010
7. Lima CO, Sahn DJ, Valdes Cruz LM, Goldberg SJ, Barron JV, Allen HD, et al. Noninvasive prediction of transvalvüler pressure gradiyent in patients with pulmonary stenosis by quantitative twodimensionel echocardiographic Doppler studies. Circulation. 1983;67(4):866-71. https://doi.org/10.1161/01.CIR.67.4.866
8. Ozme S, Celiker A, Ozkutlu S, Ozer S, Baysal K. Percutaneous transluminal balloon pulmomary valvuloplasty: immediate and medium-term results. Turk J Pediatr. 1990;32(1):25-31.
9. Akcurin G, Kahramanyol O, Atakan C. Intermediate-term follow-up results of pulmonary balloon valvuloplasty in children. Turk J Pediatr. 2000;42(2):126-31.
10. Merino-Ingelmo R, Santos-de Soto J, Coserria-Sánchez F, Descalzo Se-oran A, Valverde-Pérez I. Long term results of percutaneous balloon valvuloplasty in pulmonary valve stenosis in the pediatric population. Rev Esp Cardiol. 2014;67(5):374-9. https://doi.org/10.1016/j.rec.2013.08.020
11. Li W, Davlouros PA, Kilner PJ, Pennell DJ, Gibson D, Henein MY, et al. Doppler echocardiographic assessment of pulmonary regurgitation in adults with repaired tetralogy of Fallot:

comparison with cardiovascular magnetic resonance imaging. Am Heart J. 2004;147(1):165-72.
https://doi.org/10.1016/S0002-8703(03)00527-1
12. Loureiro P, Cardoso B, Gomes IB, Martins JF, Pinto FF. Long-term results of percutaneous balloon valvuloplasty in neonatal critical pulmonary valve stenosis: a 20-year, single-centre experience. Cardiol Young. 2017;27(7):1314-22.
https://doi.org/10.1017/S1047951117000178
13. Holzer RJ, Gauvreau K, Kreutzer J, Trucco SM, Torres A, Shahanavaz S, et al. Safety and efficacy of balloon pulmonary valvuloplasty:a multicenter experience. Catheter Cardiovasc Interv. 2012;80(4):663-72.
https://doi.org/10.1002/ccd.23473
14. Patnana SR. Valvar Pulmonary Stenosis Medication, 2014. Available from: https://emedicine.medscape.com/article/891729-medication
15. Maostafa BA, Seyed-Hossien M, Shahrokh R. Long-term Results of Balloon Pulmonary Valvuloplasty in Children with Congenital Pulmonary Valve Stenosis. Iran J Pediatr. 2013;23(1):32-6.
16. Radtke W, Keane JF, Fellows KE, Lang P, Lock JE. Percutaneous balloon valvulotomy of congenital pulmonary stenosis using oversized balloons. J Am Coll Cardiol. 1986;8(4):909-15.
https://doi.org/10.1016/S0735-1097(86)80434-X
17. Aydoğan U, Ertuğrul T, Cantez T, Tanman B, Eker R, Dindar A. Çocukluk çağında perkütan balon pulmoner valvuloplasti: oversize balon uygulama sonuçları. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi. 1992;20(1):40-3.
18. Berman W Jr, Fripp RR, Raisher BD, Yabek SM. Significant pulmonary valve incompletence following oversize balloon pulmonary valveplasty in small infants: A long-term follow-up study. Catheter Cardiovasc Inverv. 1999;48(1):61-5.
https://doi.org/10.1002/(SICI)1522-726X(199909)48:1<61::AIDCCD11>3.0.CO;2-E
19. Mercer-Rosa L, Ingall E, Zhang X, McBride M, Kawut S, Fogel M, et al. The Impact of Pulmonary Insufficiency on the Right Ventricle: A Comparison of Isolated Valvar Pulmonary Stenosis and Tetralogy of Fallot. Pediatr Cardiol. 2015;36(4):796-801.
https://doi.org/10.1007/s00246-014-1087-z
20. Güvenç O, Çimen D, Arslan D, Eyüp A, Sert A, Oran B. Pulmoner balon valvüloplasti yapılan çocuklarda kalp kateterizasyonu sonuçlarının değerlendirilmesi. Genel Tıp Dergisi. 2014;24(1):22-7.
https://doi.org/10.15321/GenelTipDer.20142014/16359
21. Parent JJ, Ross MM, Bendaly EA, Breinholt JP. Results of Pulmonary Balloon Valvuloplasty persist and improve at late follow-up in isolated Pulmonary Valve Stenosıs. Cardiol Young. 2017;27(8):1566-70.
https://doi.org/10.1017/S1047951117000804
22. Lakoumentas JA, Panou FK, Kosteroglou VK, Aggelini KI, Harbis PK. The Tei Index of Myocardial performance: Applications in Cardiology. Hellenic J Cardiol. 2005;46(1):52-8.
23. Burwash IG, Otto CM, Pearlman AS. Use of Doppler-derived left ventricular time intervals for noninvasive assessment of systolic function. Am J Cardiol. 1993;72(17):1331-3.
https://doi.org/10.1016/0002-9149(93)90313-2
24. Lamia B, Teboul JL, Monnet X, Richard C, Chemla D. Relationship between the tricuspid annular plane systolic excursion and right and left ventricular function in critically ill patients. Intensive Care Med. 2007;33(12):2143-9.
https://doi.org/10.1007/s00134-007-0881-y
25. Kaul S, Tei C, Hopkins JM, Shah PM. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. Am Heart J. 1984;107(3):526-31.
https://doi.org/10.1016/0002-8703(84)90095-4
26. Miller D, Farah MG, Liner A, Fox K, Schluchter M, Hoit BD. The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tricuspid annular motion and myocardial performance. J Am Soc Echocardiogr. 2004;17(5):443-7.
https://doi.org/10.1016/j.echo.2004.01.010
27. Gupta S, Khan F, Shapiro M, Weeks SG, Litwin SE, Michaels AD. The associations between tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), ventricular dyssynchrony, and ventricular interaction in heart failure patients. Eur J Echocardiogr. 2008;9(6):766-71.
https://doi.org/10.1093/ejechocard/jen147
28. Koestenberger M, Ravekes W, Everett AD, Stueger HP, Heinzl B, Gamillscheg A, et al. Right ventricular function in infants, children and adolescents: reference values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 640 healthy patients and calculation of z score values. J Am Soc Echocardiogr. 2009;22(6):715-9.
https://doi.org/10.1016/j.echo.2009.03.026

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2019;9(1):41-45
doi:10.5222/buchd.2018.53386

Özgün Araştırma / *Research Article*

Wilms Tümöründe Hipoksiyle İndüklenebilir Faktör 1 Alfa (HIF-1A) Doku Ekspresyonu

Tissue Expression of Hypoxia-Inducible Factor 1 Alpha (HIF-1A) in Wilms Tumor

Emel Tekin
Gülden Diniz
Hülya Tosun Yıldırım
Haldun Öniz
Canan Vergin

Öz

Amaç: *Hipoksiyle indüklenebilir faktör (HIF) 1 alfa (a) / beta (b) heterodimerik DNA bağlama kompleksidir ve anjiyogenez, glukoz/enerji metabolizması, hücresel büyüme, metastaz ve apoptoz gibi tümör progresyonuna bağlı genlerinin uyarılmasını içeren geniş transkripsiyonel yanıtı yönlendirir. HIF-1A'da kanser tedavisi için çekici bir hedef olarak ortaya çıkmıştır. Bu çalışmanın amacı, doku HIF-1A ekspresyonu, prognostik önemi ve Wilms tümörlerinin klinikopatolojik özellikleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.*
Yöntem: *Wilms tümörlü çocuk hastalardan elde edilen 53 doku örneğinde nükleer HIF-1A ekspresyonu ve prognostik parametrelerle ilişkisi değerlendirildi.*
Bulgular: *Ortalama yaşları 3,21±2 olan Wilms tümörü olan 53 olgunun (erkek, n=25: %47,2 ve kadın, n=28: %52,8) doku örnekleri analiz edildi. Ortalama tümör boyutu ve böbrek ağırlığı sırasıyla 9,1±2,9 cm ve 474,5±310,7 g idi. On üç (%24,5) olgu evre I, 20 olgu (%37,7) evre II, 7 olgu (%14) evre III ve 6 olgu (%11,3) evre IV idi. Kırk iki olgu sağ (%79,2), 11 olgu (%20,8) eksitus idi. Ortalama sağ kalım süresi 65,3±40,2 (2-148) aydı. Nükleer HIF-1A ekspresyonu, yalnızca 3 canlı tümörde (%5,7) pozitif iken, diğer tümörlerde negatif veya sitoplazmik pozitif idi. İstatistiksel olarak, HIF-1A ekspresyonu ve diğer prognostik faktörler arasında herhangi bir korelasyon yoktu.*
Sonuç: *Diğer çalışmaların aksine bu çalışma, HIF-1A ekspresyonunun Wilms tümörünün gelişimi ve patogeneziyle ilişkili olmadığını göstermektedir.*

Anahtar kelimeler: *Wilms tümörü, nefroblastom, HIF-1A*

ABSTRACT

Objective: *The hypoxia-inducible factor (HIF) is an alpha (a) / beta (b) heterodimeric DNA binding complex and directs a wide spectrum of transcriptional responses involving the induction of genes relevant to tumor progression, such as angiogenesis, glucose/energy metabolism, cellular growth, metastasis, and apoptosis. HIF-1A has also emerged as an attractive target for cancer therapy. The aim of this study is to investigate the association between tissue HIF-1A expression, prognostic significance and the clinicopathologic features of Wilms tumors.*
Methods: *Nuclear HIF-1A expression in 53 tissue samples harvested from children with Wilms tumor and its relationship with prognostic parameters were evaluated.*
Results: *Tissue samples of 53 cases (male, n=25; 47.2%, and female, n=28; 52.8%) with Wilms tumor with a mean age of 3.21±2 years were analyzed. Mean tumor size, and weight of kidneys were 9.1±2.9 cm in diameter and 474.5±310.7 g, respectively. Thirteen (24.5%) cases were in Stage I, 20 (37.7%) in Stage II, 7 (14%) in Stage III, and 6 (11.3%) in Stage IV. Forty-two cases were alive (79.2%), while 11 cases (20.8%) were deceased. Mean overall survival time was 65.3±40.2 (2-148) months. Nuclear HIF-1A expression was positive in only 3 viable tumors (5.7%), while it was negative or cytoplasmic positive in other tumors. Statistically, there was no any correlation between HIF-1A expression and other prognostic factors.*
Conclusion: *In contrast to other reports, this study indicated that HIF-1A expression is not associated with development and pathogenesis of Wilms tumor.*

Keywords: *Wilms tumor, nephroblastoma, HIF-1A*

Alındığı tarih: 03.10.2018
Kabul tarihi: 13.10.2018
Online Yayın tarihi: 14.03.2019

Emel Tekin
İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Laboratuvarı, İzmir, Türkiye
emelyaldir@gmail.com
ORCİD: 0000-0001-7297-9869

G. Diniz 0000-0003-1512-7584
İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Laboratuvarı, İzmir, Türkiye

H.T. Yıldırım 0000-0002-4973-0982
İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Tıbbi Patoloji Laboratuvarı, İzmir, Türkiye

H. Öniz 0000-0003-2708-2301
C. Vergin 0000-0002-4995-3852
İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Çocuk Hastalıkları Bölümü, İzmir, Türkiye

© Telif hakkı İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne aittir. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır.
Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.
© Copyright İzmir Dr. Behçet Uz Children's Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing.
Licenced by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

GİRİŞ

Wilms tümörü (WT) çocuklarda en sık görülen malign renal tümör olup, çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %14'ünü oluşturur. Dünya çapında WT prevalansı popülasyonda 1:10000'dir [1,2]. WT'leri, morfolojik olarak embriyonik böbrekleri andırır ve farklılaşmamış metanefrik öncülerle ilişkilendirilmiştir [2]. WT'nün tümorogenezi, farklı transkripsiyon faktörleri, protoonkojenler ve çeşitli büyüme faktörlerinin etkili olduğu bozulmuş bir nefrojenez olarak düşünülebilir [3]. Günümüzde interdisipliner tanı ve tedavi modaliteleriyle sağ kalımda belirgin bir iyileşme sağlanmıştır. WT'deki sağkalım oranları yaklaşık %90 olmasına rağmen, bazı hasta popülasyonları kötü sağkalımı ve artmış relaps oranları göstermeye devam etmektedir [4-7].

Zamanla hızla büyüyen tümörler vasküler beslenmelerini kaybederler ve hipoksik hale gelirler. Hipoksik ortamda yaşamda kalma kapasitesi olan tümör hücreleri, giderek artan invaziv özelliklere sahip olacaktır [8,9]. Hücreler çoğunlukla bu hipoksik koşullara uyum sağlarlar, kendi enerjilerini oluştururlar ve çoğunlukla hipoksi-indüklenebilir faktörler tarafından düzenlenen genlerin ekspresyonunu (anjiyogenez, glukoliz, hücre sağkalımı, invazyon, tümör ilerlemesi ve pH regülasyonunu içeren genler dahil) arttırarak hücresel hasarı en aza indirir [8,10]. HIF'ler, HIF-1 β alt birimini ve oksijen bağımlı bir reaksiyonda prolil hidroksilaz (PHD) enzimleriyle hidroksile edilmiş oksijene duyarlı HIF-alfa (A) alt birimini eksprese eden heterodimerlerdir [10-13]. Bu reaksiyonda, E3 ubikutin ligaz von Hippel-Lindau proteini (VHL) ile ubikutinizasyonu tetikler. Buna karşılık, 26S proteazomal degradasyon için HIF-A'yı indükler [14]. Hipoksik koşullar altında, HIF-A bozunmadan geçer, çekirdeğe göç eder, HIF-1β'ya bağlanır ve HIF-1 hedef gen ekspresyonunu uyarır [15].

Nükleer HIF-1A'nın bağımsız bir prognostik biyobelirteç olduğu ileri sürülmüştür ve artmış seviyeleri birçok kanserde kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur [16,17]. Ayrıca, HIF-1A proteininin ekspresyonu, kemoterapiye karşı koruyucu etki ile ilişkilendirilmiştir ve hipoksik olmayan metastatik tümörlerin çoğunda ekspresyonunun arttığı saptanmıştır [18-21].

Bu çalışmada amacımız dokularda HIF-1A protein ekspresyonu ile farklı klinikopatolojik parametreler arasındaki korelasyonları incelemek ve WT'nin tedavisinde bir hedef belirteç olarak HIF-1A'nın potansiyel rolünü araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 1999-2017 yılları arasında WT tanısı konan ve tedavi edilen cinsiyet ve yaş ayrımı yapılmaksızın, canlı tumor materyali bulunan tüm olgular çalışmaya dahil edildi. Bu kriterlere uygun 53 olgunun rezeksiyon örnekleri incelendi. Çalışma, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı. Ulusal Wilms Tümör Çalışma Grubu (NWTS) tarafından geliştirilen evreleme sistemi, bu tümörlerin yayılma derecesini tanımlamak için kullanıldı.

Hematoksilen&eosin (HE) boyalı lamlar incelenerek canlı tümör alanlarını barındıran immunhistokimya (IHK) çalışılacak parafin bloklar seçildi. IHK'sal değerlendirmede streptavidin biyotin peroksidaz yöntemi (Invitrogen, Camarillo, 85-9043, CA, ABD) kullanıldı. Seri 4-µm'lik kesitler elde edildi ve bu lamlar gece boyunca 60°C'de inkübe edildi, ksilen içinde deparafinize edilen kesitler azalan konsantrasyonlardaki alkoller aracılığıyla damıtılmış su ile rehidrate edildi. Daha sonra mikrodalgada fırında 10 mM/L, pH 6,0 sitrat tampon solüsyonu ile kaynatıldı ve 20 dk. oda sıcaklığında soğutuldu. Kesitler endojen peroksidaz ve biyotin için bloke edildi. HIF-1A'ya karşı saflaştırılmış monoklonal fare antikoru (HPA001275: Atlas) 1:300'lük seyreltmede kullanıldı. IHK'sal değerlendirme, klinik özellikler bilinmeden gerçekleştirildi. Nekroz içermeyen tümör alanlarında güçlü nükleer boyama, pozitif HIF-1A ekspresyonu olarak kabul edildi (Şekil 1).

Hastalara özelliklerine göre cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi tek başına ya da kombinasyon tedaviler halinde uygulandı. Tek taraflı tümörleri olan hastalar için önce NWTS protokolü olarak cerrahi girişim uygulandı, ancak bilateral tümörlü hastalar için tedavi protokolüne pre-operatif kemoterapi eklendi ve

ilaçların kombinasyonu değiştirildi. Ek olarak, kötü histolojisi olan hastalar ve hatta lokalize hastalıkları olan bazı olgular radyasyon tedavisi gerektirdi. Bu nedenle tüm tümörler iyi ya da kötü histolojisi olanlar olarak sınıflandırıldı.

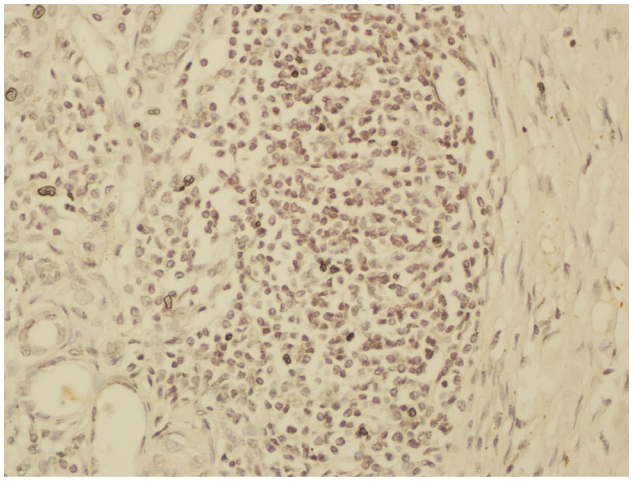
İstatistiksel analizlerde, SPSS 20.0 istatistik paketi kullanılarak, Spearman Korelasyon analizi, Mann Whitney U testi, ki-kare testi ve Kaplan Meier sağkalım analizleri yapıldı ve 0,05'ten küçük P değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Kırk iki hastada (%79,2) trifazik, 11'inde (%20,8) blastemal komponentin baskın olduğu bifazik tümörler ve kötü histoloji vardı. Toplam 11 hasta eks oldu. Dört hasta pnömoni, sepsis, karaciğer yetmezliği ve veno-okluziv hastalık gibi WT ile ilgisiz durumlara sekonder kaybedildi.

Çalışma grubu 25 erkek (%47,2) ve 28 kız (%52,8) hastadan oluşuyordu ve ortalama yaşları 3,21±2 yıl (5 ay-8 yıl) idi. Tümörler sağ (n=25: %47,2), sol (n=21: %39,6) veya bilateral (n=7: %13,2) idi. Ortalama tümör çapı 9,1±2,9 cm ve böbrek ağırlığı 474,5±310,7 g idi. Olguların hastalık evrelerine göre dağılımı; evre I, 13 (%24,5); evre II, 20 (%37,7); evre III, 7 (%13,2); evre IV, 6 (%11,3) hasta. Kırk iki olgu sağ (%79,2), 11 olgu (%20,8) eksitus idi. Ortalama sağ kalım süresi 65,3±40,2 (2-148) ay bulundu.

Nükleer HIF-1A ekspresyonu, yalnızca 3 canlı tümörde (%5,7) pozitif iken, diğer tümörlerde negatif veya sitoplazmik pozitif idi (Resim 1). İstatistiksel olarak, HIF-1A ekspresyonu ve diğer prognostik faktörler arasında herhangi bir korelasyon yoktu. Bu olgularda HIF-1A pozitifliği özel bir komponente özgü değildi. Tümör çapı (p=0,157), hasta yaşı (p=0,986), böbrek ağırlığı (p=0,363), tedavi yanıtı (p=0,954) ve sağkalım oranı (p=0,527) gibi prognostik parametrelerin çoğu, Mann Whitney U testinde HIF-1A ekspresyonu ile ilişkili bulunmadı. İlginç olarak HIF-1A ekspresyonu saptanan hastaların hepsi kız olup, biri evre I, ikisi evre II olgulardı. Ancak ki-kare testinde cinsiyet ile HIF-1A ekspresyonu (p=0,140) ve evre ile HIF-1A ekspresyonu arasında (p=0,735) anlamlı ilişki saptanmadı.



Resim 1. WT alanlarında güçlü nükleer HIF-1A ekspresyonu (DAB x 200).

TARTIŞMA

Böbreğin gelişimi birçok transkripsiyon faktörü, protoonkogenler ve büyüme faktörleri tarafından düzenlenir [1,3]. WT'nün embriyonik böbreğin sapkın gelişmesinin doğrudan sonucu olduğu ileri sürülmüştür. Farklılaşmamış stromal bileşenlere, blastemal hücrelere ve ilkel epitelyal yapılara neden olan aşırı proliferasyona uğrayan pluripotent renal prekürsörlerden kaynaklanır. Pek çok WT'de persistan embriyonik kalıntı odaklarıyla ilişkili nefrojenik kalıntıların varlığı, normal gelişimde sapma ile tümör oluşumu arasındaki bağlantıya ilişkin temel kavrayışın ortaya çıkmasına yol açmıştır. Bugüne kadar, WT'lerin yaşamda kalmasına ve proliferasyonuna dahil olan birçok faktör bildirilmiştir [1-7,21-23].

Önceki çalışmalarda, tümör hipoksisinin doğrudan oksijen eksikliğinden kaynaklanan ve aynı zamanda gen ekspresyonundaki değişiklik, anjiyogenez ve pH'daki değişikliklerin neden olduğu kemoresistansın gelişimine yol açabileceği gösterilmiştir [8-11]. HIF-1A, tümör hipoksisi tarafından düzenlenen anahtar molekül olduğundan, HIF-1A'nın tümör hücrelerinde deregülasyonu, bu hücrelerde direnç gelişmesine yol açabilir [12,13]. Son zamanlarda HIF sistemi bazı karsinomların tedavisinde önemli bir moleküler hedef olarak önerilmiştir.

WT'nin irdelendiği bazı çalışmalarda hastaların %26,3'ü evre IV, %26,3'ü evre III, %31,5'i evre II ve

%15,9'u evre I olarak saptanmıştır [25,26]. Çalışmamızda da benzer şekilde en yüksek oranda evre II hastalar izlenmiştir. Sırasıyla olguların %24,5'i evre I, %37,7'si evre II, %13,2'si evre III, %11,3'ü evre IV tür. Hastaların %13,2'sinde tumor bilateral bulunmuştur.

Shi ve ark.'nın [24] yaptığı çalışmasında, normoksik ve hiposik ortamda HIF-1A'nın sessizleştirilmesi, hücre döngüsünün durmasına, proliferasyonun baskılanmasına ve SK-NEP-1 hücrelerinde apoptoza neden olduğu gösterilmiştir. Bu durum HIF-1A'nın WT'de bir pro-survival faktor olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak, elde edilen bulgularla hedefe yönelik tedavide WT'de HIF-1A'yı susturmanın tümör büyümesini etkili bir şekilde durdurabileceğini öngörmüşlerdir.

Dungwa ve ark.'nın [25] yaptığı çalışmada, WT'lerde HIF-1A ekspresyon oranı incelenmiş olup, olguların %93'ünde immun ekspresyon izlenmiştir. Tümörlerde özellikle perinekrotik alanlarda immunekspresyon saptanmış olup, nükleer ve sitoplazmik boyanma şeklindedir. Karth ve ark.'nın [26] yaptığı çalışmada ise, 18 olgunun tamamında HIF-1A nükleer ekspresyon ve büyük bir kısmında sitoplazmik ekspresyon saptadıklarını belirtmişlerdir. Çalışmamızda, daha önce yapılan bu çalışmaların aksine olguların çoğunda HIF-1A immune ekspresyonu saptanmamıştır. Olguların yalnızca %5,7'sinde HIF-1a ile nükleer pozitiflik izlenmiştir. Bu pozitif olguların hepsi kız cinsiyette ve evre I-II dir. Ancak ki-kare testiyle cinsiyet HIF-1a ekspresyonu (p=0,140) ve evre ile HIF-1a ekspresyonu arasında (p=0,735) anlamlı ilişki saptanmamıştır. İstatistiksel olarak, HIF-1A ekspresyonu ve diğer prognostik faktörler arasında herhangi bir korelasyon yoktur. Bu olgularda HIF-1A pozitifliği özel bir komponente özgü değildir. Tümör çapı (p=0,157), hasta yaşı (p=0,986), böbrek ağırlığı (p=0,363), tedavi yanıtı (p=0,954) ve sağkalım oranı (p=0,527) gibi prognostik parametrelerin çoğunda HIF-1A ekspresyonu ile ilişkili bulunmamıştır. Ekspresyon oranı açısından diğer çalışmalarla mevcut farklılığın nedeninin IHK uyguladığımız alanların canlı tümör hücrelerinden oluşması, nekrotik ve perinekrotik tümör alanlarını barındırmaması olabileceği akla gelmiştir.

Son zamanlarda gelişen yeni tedavi modaliteleri sayesinde WT'lerinde genel sağkalım %90'lara ulaşmıştır. Bütün bu başarılara rağmen, bazı histolojik ve moleküler özellikler barındıran subgruplar, bilateral ve yineleyen hastalıklarda hastaların yaşam boyu beklentileri %90'nın oldukça altındadır. Bu yüksek risk grupları WT'li hastaların %25'ini oluşturmaktadır [27].

Diğer çalışmaların aksine çalışmamızda, WT'de HIF-1A pozitifliği az oranda görülmüş olup, sağkalımla ya da prognostik parametrelerle anlamlı istatistik sonuç elde edilememiştir. Yine de çalışmaların çoğunda özellikle perinekrotik alanlarda HIF-1A'nın immune ekspresyonunun varlığı tedavi modaliteleri içerisinde yer alabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda daha geniş serili çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Diniz G, Aktas S, Cubuk C, Ortac R, Vergin C, Olgun N. Tissue expression of MLH1, PMS2, MSH2, and MSH6 proteins and prognostic value of microsatellite instability in Wilms tumor: experience of 45 cases. Pediatr Hematol Oncol. 2013;30(4):273-84. https://doi.org/10.3109/08880018.2013.780274
2. Hohenstein P, Pritchard-Jones K, Charlton J. The yin and yang of kidney development and Wilms' tumors. Genes Dev. 2015;29(5):467-82. https://doi.org/10.1101/gad.256396.114
3. Fischer EG, Carney JA, Anderson SR, Klatt EC, Lager DJ. An immunophenotypic comparison of metanephric metaplasia of Bowman capsular epithelium with metanephric adenoma, Wilms tumor, and renal development: a case report and review of the literature. Am J Clin Pathol. 2004;121(6):850-6. https://doi.org/10.1309/RCT9FVUMVN2UC2HB
4. Scott RH, Murray A, Baskcomb L, Turnbull C, Loveday C, Al-Saadi R, et al. Stratification of Wilms tumor by genetic and epigenetic analysis. Oncotarget. 2012;3(3):327-35. https://doi.org/10.18632/oncotarget.468
5. Honeyman JN, Rich BS, McEvoy MP, Knowles MA, Heller G, Riachy E, et al. Factors associated with relapse and survival in Wilms tumor: a multivariate analysis. J Pediatr Surg. 2012;47(6):1228-33. https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2012.03.030
6. Tosun Yildirim H, Diniz G, Oymak Y, Demirağ B, Aktas S, Ortac R, Solakoğlu Kahraman D, Sayhan S, Hosgör M.Caveolin-1 Expression is Associated with Tumor Size and Therapy Response in Wilms Tumor. Turkiye Klinikleri J Med Sci. https://doi.org/10.5336/medsci.2014-41226
7. Tosun Yildirim H, Diniz G, Ekmekci S, Aköz G, Solakoglu Kahraman D, Ayaz D, Demirag B. Tissue expression of AT-rich interacting domain 1 alpha in Wilms tumor. Int J Clin Exp Med. 2016;9(6):11633-11638.
8. Yoon SO, Shin S, Mercurio AM. Hypoxia stimulates carcinoma invasion by stabilizing microtubules and promoting the Rab11 trafficking of the alpha 6 beta 4 integrin. Cancer Research. 2005;65:2761-2769. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-4122

9. Maxwell PH, Dachs GU, Gleadle JM, Nicholls LG, Harris AL, Stratford IJ, Hankinson O, Pugh CW and Ratcliffe PJ. Hypoxia-inducible factor-1 modulates gene expression in solid tumors and influences both angiogenesis and tumor growth. Proc. Natl. Acad. Sci.USA Vol.94, pp.8104-8109, july 1997. https://doi.org/10.1073/pnas.94.15.8104
10. Lee S, Garner EIO, Welch WR, Berkowitz RS, and Mok SC. Over-expression of hypoxia-inducible factor 1 alpha in ovarian clear cell carcinoma. Gynecol Oncol. 2007;106(2):311-317. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.03.041
11. Semenza GL. Targeting HIF-1 for cancer therapy. Nature Reviews Cancer. 2003;3:721-732. https://doi.org/10.1038/nrc1187
12. Wang GL, Jiang BH, Rue EA, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O2 tension. Proc Natl Acad Sci U S A. 1995;92:5510-5514. https://doi.org/10.1073/pnas.92.12.5510
13. Epstein AC, Gleadle JM, McNeill LA, Hewitson KS, O'Rourke J, Mole DR, Mukherji M, Metzen E, Wilson MI, Dhanda A, Tian YM, Masson N, Hamilton DL, Jaakkola P, Barstead R, Hodgkin J, et al. C. elegans EGL-9 and mammalian homologs define a family of dioxygenases that regulate HIF by prolyl hydroxylation. Cell. 2001;107:43-54. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00507-4
14. Klimova T, Chandel NS. Mitochondrial complex III regulates hypoxic activation of HIF. Cell Death Differ. 2008;15:660-6. https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4402307
15. Osada R, Horiuchi A, Kikuchi N, Yoshida J, Hayashi A, Ota M, Katsuyama Y, Melillo G, Konishi I. Expression of hypoxia-inducible factor 1alpha, hypoxia-inducible factor 2alpha, and von Hippel-Lindau protein in epithelial ovarian neoplasms and allelic loss of von Hippel-Lindau gene: nuclear expression of hypoxia-inducible factor 1alpha is an independent prognostic factor in ovarian carcinoma. Hum Pathol. 2007;38:1310-20. https://doi.org/10.1016/j.humpath.2007.02.010
16. Daponte A, Ioannou M, Mylonis I, Simos G, Minas M, Messinis IE and Koukoulis G. Prognostic significance of Hypoxia-Inducible Factor I alpha (HIF-1 alpha) expression in serous ovarian cancer: an immunohistochemical study. BMC Cancer. 2008;8:335. https://doi.org/10.1186/1471-2407-8-335
17. Zhong H, De Marzo AM, Laughner E, Lim M, Hilton DA, Zagzag D, Buechler P, Isaacs WB, Semenza GL, Simons JW. Overexpression of Hypoxia-inducible Factor 1a in Common Human Cancers and Their Metastases. Cancer Res. 1999; 15;59(22):5830-5.
18. Wu KC, Liu LL, Sun L, Zhang HB, Li ZC, Ning XX, Shi YQ, Guo CC, Han S, Fan DN. Hypoxia-mediated up-regulation of MGr1-Ag/37LRP in gastric cancers occurs via hypoxia-inducible-factor 1-dependent mechanism and contributes to drug resistance. Int J Cancer. 2009;124:1707-1715. https://doi.org/10.1002/ijc.24135
19. Ma D, Huang L, Ao QL, Zhang QH, Yang XK, Xing H, Li F, Chen G, Zhou JF, Wang SX, Xu G, Meng L, Lu YP. Hypoxia induced paclitaxel resistance in human ovarian cancers via hypoxia-inducible factor 1 alpha. J Cancer Res Clin. 2010;136:447-56. https://doi.org/10.1007/s00432-009-0675-4
20. Cramer T, Rohwer N, Welzel M, Daskalow K, Pfander D, Wiedenmann B, Detjen K. Hypoxia-inducible Factor 1 alpha Mediates Anoikis Resistance via Suppression of alpha 5 Integrin. Cancer Research. 2008;68:10113-20. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-1839
21. Lanzkowsky P. Renal Tumors. In: Manuel of Pediatric Hematology and Oncology. 5th ed. London, Elsevier, 2011, p695-714. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-375154-6.00023-9
22. Horster MF, Braun GS, Huber SM. Embryonic Renal Epithelia: Induction, Nephrogenesis, and Cell Differentiation Physiol Rev. 1999;79:1157-91.
23. Costantini F, Kopan R. Patterning a complex organ: branching morphogenesis and nephron segmentation in kidney development. Dev Cell. 2010;18:698-712. https://doi.org/10.1016/j.devcel.2010.04.008
24. Shi B, Li Y, Wang X, Yang Y, Li D, Liu X and Yang X. Silencing of hypoxia inducible factor-1a by RNA interference inhibits growth of SK-NEP-1 Wilms tumour cells in vitro, and suppresses tumourigenesis and angiogenesis in vivo. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 2016;43:626-633. https://doi.org/10.1111/1440-1681.12575
25. Dungwa JV, Hunt L P and Ramani P. Overexpression of carbonic anhydrase and HIF-1a in Wilms tumors. BMC Cancer. 2011;11:390. https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-390
26. Karth J, Ferrer FA, Perlman E, Hanrahan C, Simons JW, Gearhart J, and Rodriguez R. Coexpression of Hypoxia-Inducible Factor 1-alpha and Vascular Endothelial Growth Factor in Wilms' Tumor. Journal of Pediatric Surgery. 2000;35(2):1749-175. https://doi.org/10.1053/jpsu.2000.19241
27. Dome ES, Graf N, Geller JI, Fernandez CV, Mullen EA, Spreafico F, Heuvel-Eibrink MV, and Pritchard-Jones K. Advances in Wilms Tumor Treatment and Biology: Progress Through International Collaboration. J Clin Oncol. 2015;33:2999-3007. https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.1888

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2019;9(1):46-52
doi:10.5222/buchd.2019.22448

Özgün Araştırma / *Research Article*

Prematüre Bebeklerde Önemli Bir Morbidite Nedeni; Nekrotizan Enterokolit: İki Yıllık Değerlendirim

An Important Cause of Morbidity in Preterm Babies; Necrotizing enterocolitis: A Two-Year Evaluation

Hülya Özdemir
Hülya Bilgen
Kıvılcım Karadeniz Cerit
Pakize Cennetoğlu
Ilgın Cebeci
Aslı Memişoğlu
Eren Özek

ÖZ

Amaç: *Çalışmamızda, yenidoğan yoğun bakım ünitemizde izlenen 32 gebelik haftasından küçük prematüre bebeklerde nekrotizan enterokolit (NEK) gelişiminde etkili olan risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.*
Yöntem: *Hastanemizde, 32 gebelik haftası altında doğan bebeklerde, NEK gelişimi açısından perinatal (maternal hipertansiyon/preeklampsi, antenatal Doppler ultrasonografi anormalliği, intrauterin büyüme kısıtlılığı, uzamış/erken membran rüptürü) ve postnatal risk faktörleri değerlendirildi. Bebeğe ait demografik özellikler ve hastanede izlem süresi, solunum sıkıntısı varlığı, perinatal asfiksi, NEK tanısı almadan önce hemodinamik anlamlı patent duktus arteriozus varlığı, inotrop desteği, ventilatör desteği, kafein tedavisi, santral kateter varlığı, eritrosit transfüzyonu, kanıtlı/klinik sepsis ve beslenme durumları kaydedildi. İstatistiksel değerlendirmede IBM SPSS Statistics 21.0 programı kullanıldı.*
Bulgular: *Çalışmamıza 85 prematüre bebek alındı. Olguların doğum ağırlıkları ve gebelik haftaları sırasıyla 1190 (380-1650) g ve 29 (21-31) hafta bulundu. Olgu grubumuzda NEK sıklığı %11.7 (n: 10) saptandı. Nekrotizan enterokolit gelişen olguların doğum ağırlığı ve gebelik haftası NEK gelişmeyen olgulara göre anlamlı oranda daha düşük bulundu (p:0.005; p:0,035). Nekrotizan enterokolit gelişen olguların beşinde (%50), gelişmeyenlerin ise 12 (%16)'sinde Doppler USG anormal saptanmış olup, bu fark anlamlı idi (p:0.002). Beş olguya cerrahi laparotomi ve rezeksiyon uygulanırken, bir bebeğe yatak başı "penröz" dren takıldı. Bu olguların ortalama doğum ağırlığı ve gebelik haftası cerrahi gerekmeyenlere göre anlamlı ölçüde daha düşük saptandı (p:0.015; p:0.042). Bebeklerin %3,5'inde transfüzyon ilişkili NEK saptandı. NEK gelişen bebeklerde mortalite oranı %40 olarak bulundu.*
Sonuç: *Özellikle daha düşük gestasyon haftası ve çok düşük doğum ağırlığı olan prematüre bebeklerden, minimal enteral beslenmeyi tolere edemeyen, anormal Doppler bulguları olan ve kan transfüzyonu uygulanan prematüreler daha dikkatli izlenmelidir.*

Anahtar kelimeler: *Nekrotizan enterokolit, prematüre, risk faktörü, sıklık*

ABSTRACT

Objective: *In our study, we aimed to evaluate the risk factors that influenced development of necrotizing enterocolitis (NEC) in preterm babies born at a gestational age below 32 weeks who were being followed up in our neonatal intensive care unit.*
Method: *Babies who were born at a gestational age below 32 weeks in our hospital were evaluated in terms of perinatal (maternal hypertension/preeclampsia, antenatal Doppler US abnormality, intrauterine growth restriction, delayed/premature membrane rupture) and postnatal risk factors for the development of NEC. Demographic and clinical characteristics of the babies, in-hospital follow-up period, presence of respiratory distress, perinatal asphyxia, prsence of hemodynamically ptent ductus arteriosus, inotropic support, ventilator support, caffeine treatment, presence of central catheter, erythrocyte suspensio, nevidenced/clinical sepsis, and nutritional statıs were recorded. IBM SPSS Statistics 21,0 program was used for statistical evaluation.*
Results: *Eighty-five preterm babies were included in our study. The birth weighst and gestational weeks of the subjects were found to be 1190 (380-1650) gs and 29 (21-31) weeks, respectively. The birth weight and gestational week were found to be significantly lower in the subjects who developed necrotizing enterocolitis compared to the subjects who did not (p:0.005; p:0.035). The incidence of NEC was found to be 11.7% (n:10) in preterm babies. Doppler ultrasonography revealed abnormal findings in five of the subjects who developed NEC and in 12 of the subjects who did not develop NEC; this difference was statistically significant (p:0.002). Surgical laparotom, and surgical resection were performed in five infants. Penrose drain was inserted in one infant at bedside . The mean birth weight and gestational week of these cases were found to be significantly lower compared to the ones who did not require surgery (p:0.015; p:0.042). In 3.5% of the babies tranfusion-rlated NEC was detected. The mortaişty rate in infants who developed NEC was 40 percent.*
Conclusion: *Especially premature babies with lower gestational week and and very low birth weight, whom cannot tolerate minimal enteral feeding, and have abnormal Doppler ultrasound findings or blood transfusion history should be monitored more carefully.*

Keywords: *Necrotizing enterocolitis, preterm, risk factors, incidence*

Alındığı tarih: 15.10.2018
Kabul tarihi: 16.10.2018
Online Yayın tarihi: 14.03.2019

Hülya Özdemir
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,
Neonatoloji Bilim Dalı,
İstanbul - Türkiye
hulyazeynep@yahoo.com
ORCİD: 0000-0002-4867-2514

H. Bilgen 0000-0002-5698-8930
A. Memişoğlu 0000-0003-2579-9480
E. Özek 0000-0002-6419-5068
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

K. K. Cerit 0000-0002-1433-6993
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

P. Cennetoğlu 0000-0001-8963-6870
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

I. Cebeci 0000-0002-6982-2366
Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyoistatistik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

© Telif hakkı İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne aittir. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır.
Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.
© Copyright İzmir Dr. Behçet Uz Children's Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing.
Licenced by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

GİRİŞ

Nekrotizan enterokolit (NEK) prematüre bebeklerin en sık ve en önemli gastrointestinal acillerinden biri olup, yenidoğan döneminde önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir [1]. Nekrotizan enterokolit gelişiminde prematürelik en önemli risk faktörü olarak görülmekle birlikte, doğum öncesi ve sonrası çeşitli nedenlerin eşlik ettiği bir durum olarak kabul edilmektedir [2,3]. Obstetrik ve neonatal bakımdaki ilerlemelere paralel olarak aşırı düşük doğum ağırlıklı (<1,000 g) ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin (<1,500 g) yaşam şanslarının artması, NEK riski taşıyan bebeklerin artmasına neden olmaktadır [1-3]. Nekrotizan enterokolit sıklığı 1,500 g'ın altındaki bebeklerde %5-14 arasında değişmekte ve bu bebeklerin de yaklaşık %25-40'ı kaybedilmektedir [4].

Nekrotizan enterokolit gelişiminde en önemli risk faktörleri prematürelik, düşük doğum ağırlığı, enfeksiyonlar ve formula ile beslenme olarak bildirilmektedir. Nekrotizan enterokolit ile ilgili doğum öncesi risk faktörleri arasında ise maternal hipertansif hastalıklar, maternal enfeksiyon, maternal antibiyotik ve/veya antenatal steroid kullanımı ve plasental kan akımını olumsuz etkileyen durumlar bildirilmektedir [5].

Çalışmamızda, geriye dönük olarak yenidoğan yoğun bakım ünitemizde izlenen 32 gebelik haftasından küçük prematüre bebeklerde, NEK gelişiminde etkili olan risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2016-Aralık 2017 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Hastanesinde 32 gebelik haftasının altında doğan bebeklerde, geriye dönük olarak NEK sıklığı ve NEK gelişimi açısından doğum öncesi ve doğum sonrası dönemdeki risk faktörleri değerlendirildi. Hastalık etiyolojisinde başlıca perinatal risk faktörlerinden maternal hipertansiyon/preeklampsi, antenatal Doppler ultrasonografi anormalliği (ters akım, diyastol sonu akım kaybı, umbilikal arter akımında çentiklenme), intrauterin büyüme kısıtlılığı (İUBK), uzamış erken membran rüptürü (EMR) ve perinatal asfiksi kaydedildi. Membranların 18 saatten uzun süre yırtılması uzamış EMR olarak kabul edildi. Bebeklere ait demografik ve klinik özellikler (doğum ağırlığı, gebelik yaşı, doğum şekli, cinsiyet, solunum sıkıntısı varlığı, NEK tanısı almadan önce hemodinamik anlamlı patent duktus arteriosus (PDA) varlığı, inotrop desteği, ventilatör desteği, kafein tedavisi, eritrosit transfüzyonu, santral kateter varlığı, kanıtlı/klinik sepsis ve beslenme durumu, yoğun bakım ünitesinde izlem süresi) kaydedildi. Olgular eritrosit transfüzyonu ilişkili NEK (TİNEK) açısından da değerlendirildi. Transfüzyon ilişkili NEK, eritrosit transfüzyonu sonrası 48 saat içerisinde gelişen Evre 2a ve daha ileri NEK olarak tanımlandı [6]. Ekokardiyografide LA/Ao (sol atriyum/aort kökü) ≥1,5 veya duktus çapının ≥1,5 mm olması hemodinamik olarak anlamlı PDA kabul edildi [7]. Klinik veya laboratuvar bulgularının sepsis ile uyumlu olduğu ve etkenin gösterildiği hastalar kanıtlı sepsis, klinik ve laboratuvar bulgularının sepsis ile uyumlu olduğu ancak etkenin gösterilemediği hastalar klinik sepsis olarak tanımlandı [8]. Nekrotizan enterokolit tanısı modifiye Bell kriterlerine göre konuldu [9].

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmede IBM SPSS Statistics 21,0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov Testi yapılarak belirlendi. İstatistiksel değerlendirmede normal dağılıma sahip olan değişkenler için ortalama±standart sapma, normal dağılmayan değişkenler için medyan (en düşük-en yüksek) değerleri verildi. Değişkenlerin "NEK olma durumu" ile ilişkisini incelemek amacıyla bağımsız gruplarda "t-testi, Mann-Whitney U testi, Pearson ki-kare testi, Yates Düzeltmesi ve Fisher Kesin Olasılık Testi" uygulandı İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak alındı.

BULGULAR

Değerlendirmeye 32 gebelik haftasının altındaki 85 prematüre bebek alındı. Olguların doğum ağırlıkları ve gebelik haftaları sırasıyla 1190 (380-1650) g ve 29 (21-31) hafta bulundu. Tüm olguların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir. Evre 2

Tablo 1. Tüm olguların demografik özellikleri.

	Çalışma grubu (n:85)
Gebelik haftası	29 (21-31)
Doğum ağırlığı (g)	1190 (380-1650)
Cinsiyet (K) n (%)	42 (50)
Doğum şekli (NVY) n (%)	17 (20,2)
Apgar 1. dk.	6 (0-9)
Apgar 5. dk.	7 (2-10)
Anne yaşı (yıl)	29,14±6,47
Parite	2,5 (1-11)
Çoğul gebelik n (%)	14 (16,6)
Preeklampsi n (%)	28 (33,33)
Antenatal steroid n (%)	57 (67,85)
Erken membran rüptürü n (%)	20 (23,80)
Koryoamniyonit n (%)	7 (8,33)
Antenatal Doppler usg anormalliği n (%)	17 (20,00)
İntrauterin büyüme kısıtlılığı n (%)	15 (17,85)

ve üzeri NEK 10 (%11,7) olguda gelişti. Nekrotizan enterokolit gelişen olguların doğum ağırlığı ve gebelik haftaları sırasıyla 760 (510-1540) g ve 26 (24-31) hafta olup, NEK gelişmeyen olgulara göre gebelik haftaları ve doğum ağırlıkları anlamlı ölçüde düşük bulundu (p:0,005; p:0,035) (Tablo 2). Nekrotizan enterokolit gelişen ve gelişmeyen olguların diğer risk faktörleri karşılaştırıldığında mekanik ventilatörde kalma süresi daha uzun ve minimal enteral beslenmeye başlama zamanının daha geç olduğu saptandı (p:0,031, p:0,001) (Tablo 2). Antenatal Doppler USG NEK gelişen olguların %50 (5/10)'sinde, NEK gelişmeyen olguların %16 (12/75)'sında anormal saptanmış olup, aralarında istatistiksel anlamlılık bulundu (p:0,002). Nekrotizan enterokolit gelişen olguların

Tablo 2. Nekrotizan enterokolit gelişen ve gelişmeyen olguların maternal ve klinik özellikleri.

	NEK gelişen olgular n: 10	NEK gelişmeyen olgular n: 75	p
Gebelik haftası	26 (24-31)	30 (23-31)	0,035
Doğum ağırlığı (g)	760 (510-1540)	1315 (380-1650)	0,005
Cinsiyet (K) n (%)	4 (40,00)	38 (50,66)	0,518
Doğum şekli (C/S) n (%)	9 (90,00)	58 (77,33)	1,000
Apgar 1. dk.	4 (0-8)	6 (0-9)	0,880
Apgar 5. dk.	7 (3-8)	8 (3-10)	0,349
Anne yaşı (yıl)	30,00± 6,61	28,48±6,43	0,676
Parite	4 (1-11)	2 (1-8)	0,053
Çoğul gebelik n (%)	3 (30,00)	12 (16,00)	0,744
Preeklampsi/maternal hipertansiyon n (%)	4 (40,00)	24 (32,00)	1,000
Uzamış erken membran rüptürü n (%)	5 (50,00)	15 (20,00)	0,121
Antenatal antibiyotik kullanımı	4 (40,00)	28 (37,33)	1,000
Koryoamniyonit n (%)	1 (10,00)	6 (8,00)	0,491
Antenatal steroid alımı n (%)	6 (60,00)	51 (68,00)	0,320
Antenatal Doppler USG anormalliği n (%)	5 (50,00)	12 (16,00)	0,002
Geç kord klempleme	3 (30,00)	7 (9,33)	0,228
Kord kan gazı pH	7,29 (7,17-7,4)	7,3 (6,90-7,39)	0,322
Perinatal asfiksi	0	2 (2,66)	0,754
İntrauterin büyüme kısıtlılığı n (%)	3 (30,00)	12 (16,00)	0,405
Kanıtlı sepsis n (%)	1 (10,00)	10 (13,33)	0,835
Klinik sepsis n (%)	3 (30,00)	19 (25,33)	0,543
Göbek kateterizasyonu n (%)	10 (100,00)	58 (77,33)	0,241
Respiratuvar distres sendromu n (%)	9 (90,00)	43 (57,33)	0,950
Ventilatör desteği n (%)	9 (90,00)	43 (57,33)	0,095
Mekanik ventilasyon günü	11 (0-90)	1 (0-70)	0,031
İnotrop desteği	4 (40,00)	17 (22,66)	0,455
Patent duktus arteriozus n (%)	6 (60,00)	28 (37,33)	0,308
İntraventriküler kanama n (%)	2 (20,00)	12 (16,00)	1,000
Kafein n (%)	3 (30,00)	32 (42,66)	0,388
Bronkopulmoner displazi n (%)	2 (20,00)	8 (10,66)	0,862
Minimal enteral beslenmeye başlama zamanı (gün)	2 (1-23)	1 (1-12)	0,001
Tam enteral beslenmeye geçiş zamanı (gün)	24 (0-103)	14 (4-68)	0.112
Yatış süresi (gün)	67 (13-182)	41 (9-210)	0,092
Mortalite	4 (40,00)	12 (16,00)	0,208

beşinde uzamış EMR, birinde ise koryoamniyonit saptanmış olup, NEK gelişmeyen olgularla aralarında anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,121; p:0,491). Respiratuvar distres sendromu, hemodinamik anlamlı PDA, kanıtlı/klinik sepsis gelişimi, kateter uygulaması, anne sütü ile beslenme ve kafein tedavisi açısından iki grup karşılaştırıldığında yine anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2).

Nekrotizan enterokolit gelişen olguların altısı 28 gebelik haftasının, sekizi 1000 g'ın altındaydı. Bu olguların etiyolojisi değerlendirildiğinde, beşinde antenatal Doppler USG anormalliği, birinde koryoamniyonit, birinde kanıtlı sepsis (*Acinetobacter baumanii*), üçünde transfüzyon ilişkili NEK ve klinik sepsis saptandı.

Modifiye Bell kriterlerine göre olgularımızın altısına Evre 3, dördüne ise Evre 2a NEK tanısı konuldu. Evre 3 NEK geliştiren beş olguya cerrahi laparotomi ve rezeksiyon uygulanırken, bir bebeğe yatak başı "penröz" dren takıldı. Evre 3 NEK gelişen olguların ortalama doğum ağırlığı ve gebelik haftaları sırasıyla 662,1±95,3 g ve 26 (24-29) hafta olup, cerrahi gerekmeyenlere göre istatistiksel anlamlılıkta daha düşüktü (p:0,015; p:0,042). Nekrotizan enterokolit gelişen on bebeğin dördü kaybedildi (Evre 3 n:3; Evre 2a n:1). Cerrahi uygulanan olgulardan ikisi çoklu organ yetmezliği, biri sepsis, cerrahi uygulanmayan bir olgumuz yine sepsis nedeniyle kaybedildi. Kliniğimizde 1500 g'ın altında prematürelerde NEK'e bağlı mortalite oranı %40 olarak saptandı.

TARTIŞMA

Nekrotizan enterokolit yenidoğanda en sık görülen gastrointestinal acillerden biri olup, genellikle çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde görülmektedir [10]. Sıklığı merkezden merkeze farklılık göstermekle birlikte, 1,500 g'ın altındaki prematüre bebeklerde %5-14 aralığında değişen oranlar bildirilmektedir [11-13]. Ülkemizde 1,500 g'ın altındaki bebeklerde NEK sıklığı %11 olarak bildirilmiştir [14,15]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde 1,500 g'ın altındaki prematüre bebeklerde NEK sıklığı %11,7 olarak bulunmuştur. Nekrotizan enterokolitin 1,000 g ve 28 gebelik haftasının altındaki bebeklerdeki sıklığının ise %5-22 arasında değiştiği ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerden yaklaşık beş kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir [16,17]. Çalışmamızda, 1,000 g'ın altındaki bebeklerde ise sıklık benzer şekilde %22,8 (8/35) olarak saptanmıştır.

Nekrotizan enterokolit tek bir hastalık olmayıp, intestinal hasar ile sonuçlanan patogenezi tam olarak aydınlatılamamış bir ortak son yol hastalığıdır [10]. Bu kompleks sendromun etiyolojisinde prematürelik, perinatal asfiksi ve antenatal umbilikal arter Doppler USG'sinde anormallik, intestinal iskemi, immatür intestinal sistem, bakteriyel kolonizasyon ve sepsis gibi birçok durum risk faktörü olarak kabul edilmektedir [18].

Antenatal Doppler USG'de anormalliği olan prematüreler NEK için özel risk grubunu oluşturmaktadır. Çalışmalar NEK ve umbilikal arterde ters akım veya diastol sonu akımın yokluğu arasında ilişki olduğunu göstermiştir [18]. Çalışmamızda da, anormal antenatal Doppler USG, NEK gelişen olgularda anlamlı ölçüde daha yüksek oranda (%50) saptandı. Preeklampsi ve gebeliğe bağlı gelişen hipertansiyonun, prematüre bebeklerde NEK için önemli bir risk faktörü olabileceği bildirilmektedir [19-21]. Nekrotizan enterokolit gelişen ve gelişmeyen olgularımızda maternal hipertansiyon/preeklampsi sıklığı açısından anlamlı fark saptamadık.

Nekrotizan enterokolit patogenezinde postnatal sistemik infeksiyon veya inflamasyonun rolü olduğu bilinmektedir [18]. Ancak prenatal dönemde gelişen histolojik veya klinik koryoamniyonitin katkısı net olarak bilinmemektedir. Bazı çalışmalarda, NEK ve koryoamniyonit arasında ilişki bildirilirken, bazılarında klinik koryoamniyonit ve hatta funisitle dahi ilişki olmadığı rapor edilmiştir [5,22]. Çalışmamızda, NEK gelişen olgularımızın yalnızca birinde koryoamniyonit saptanmış olup, gruplar arasında fark bulunmamıştır.

Postnatal dönemde gelişen infeksiyon açısından NEK gelişen olgularımızı değerlendirdiğimizde, NEK öncesinde bir bebekte kanıtlı sepsis, üç bebekte ise klinik sepsis saptanmıştır. Kanıtlı sepsisi olan olgunun kan kültüründe Acinetobacter baumanii üremiş olup, sepsise ikincil olarak kaybedilmiştir. Klinik sepsis tanısı alan üç bebek ise NEK tanısı öncesindeki 48 saat

içinde eritrosit transfüzyonu da almış olan olgulardı. Son zamanlarda çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde eritrosit transfüzyonunun NEK ile ilişkisi gündeme gelmiş, ancak neden/sonuç ilişkisi net olarak gösterilememiştir [23]. NEK başlangıcı ile transfüzyon zamanı arasında bir ilişki bildirilmiştir. Transfüzyon ilişkili NEK, eritrosit transfüzyonundan sonraki 48 saat içerisinde gelişen Evre 2a ve daha ileri NEK olarak tanımlanmıştır [23]. Sonuç olarak, bu üç olguda birden fazla nedenin bir arada olduğu, NEK gelişiminin tek bir faktöre bağlanamayacağı düşünülmüştür.

Nekrotizan enterokolitin beslenme ile ilişkili olduğu ve anne sütü ile beslenenlerde NEK'in belirgin oranda azaldığı gösterilmiştir [24,25]. Nekrotizan enterokolit gelişen olgularımızın tümüne anne sütü başlanmış olup, altı olguda intolerans bulguları nedeniyle beslenme ilerletilememiş, dört olgu ise NEK öncesinde anne sütü ile tam enteral beslenmekteydi. Çalışma grubumuzda tüm bebekler ağırlıklı olarak anne sütü ile beslendiğinden, formula ile beslenme karşılaştırılamamıştır.

Prematüre bebeklerde kafein, apne sıklığını, intermittan hipoksiyi azaltmakta, mekanik ventilatördeki bebeğin ekstubasyonunu kolaylaştırmakta, bronkopulmoner displaziyi ve PDA sıklığını azaltmaktadır [26,27]. Prematürelerde erken başlanan kafeinin NEK ile ilişkisi konusunda çelişkili görüşler vardır [28-30]. Çalışmamızda, NEK ile kafein kullanımı arasında ilişki bulunamamıştır.

Hemodinamik anlamlı PDA mezenterik dolaşımı etkilediğinden özellikle küçük prematürelerde tanımlanmalı ve tedavi edilmelidir [7]. Çalışmamızda, NEK tanısı alan olgularımızın altısına tanı almadan önce hemodinamik anlamlı PDA tanısı konulmuş ve beşine medikal tedavi, birine ise duktus ligasyonu uygulanmıştır. Nekrotizan enterokolit geliştiren olgularda, gelişmeyenlere göre, hemodinamik anlamlı PDA sıklığı daha fazla olmakla beraber, istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda, literatüre benzer şekilde, NEK gelişen olgularda mekanik ventilasyon süresi daha uzun bulunmuştur. Bu durum bu bebeklerin daha immatür ve buna bağlı sorunlarının daha fazla olmasına bağlanmıştır [31].

Nekrotizan enterokolitin başlangıcının gebelik haftası ile ters orantılı olduğu bilinmektedir [32]. Stoll ve ark. [33] 30 hafta ve altında doğan bebeklerde ortalama NEK gelişme gününü 20,2 gün; 31-33 haftalarda 13,8 gün; 34 hafta ve üstünde ise 5,4 gün olarak bildirmişlerdir. Olgularımızda NEK gelişme günü ortalama 22,9±9,4 olup, cerrahi gerektiren olguların NEK gelişme günü gerekmeyenlere göre istatistiksel anlamlılıkta daha kısa bulundu (12,1±2,5 gün; 21,0±12,4 gün). Cerrahi girişim uygulanan beş olgunun dördünde antenatal Doppler USG anormal olup, literatürde de bu olgularda yaşamın erken döneminde NEK gelişebileceği bildirilmiştir [18].

Nekrotizan enterokolit gelişen bebeklerin yaklaşık %20-40'ına laparotomi, bağırsak rezeksiyonu ve ostomiyi içeren acil cerrahi müdahele gerekmektedir [34]. Cerrahi işleme bağlı mortalite oranı %50 kadar yüksek olabilir [34]. Cerrahi girişim uygulanan olgularımızın hepsi Evre 3 NEK olup, olgularımızda cerrahi işleme bağlı ölüm gözlenmemiştir. Gebelik haftası çok küçük ve genel durumu kötü olan ve yatak başı "penröz" dren takılan bir bebek ise işlem sonrasında kaybedilmiştir.

SONUÇ

Nekrotizan enterokolit çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde halen önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Olgu grubumuzda daha düşük gestasyon haftasına sahip ve çok düşük doğum ağırlığı olan ve minimal enteral beslenmeyi tolere edemeyen, anormal Doppler bulguları olan ve kan transfüzyonu uygulanan prematür bebekler daha dikkatli izlenmelidir. Nekrotizan enterokolite bağlı mortalite ve morbiditenin azaltılması için ilk koşul iyi prenatal bakım verilmesi ve prematüritenin önlenmesidir. Bununla birlikte, doğum salonunda uygun yaşam desteğinin verilmesi, yoğun bakım ünitesinde uygun dolaşım ve solunum desteğinin sağlanması, enfeksiyondan korunma ve anne sütü ile beslenme morbidite ve mortalitede azalmayı sağlayacak diğer önlemlerdir.

KAYNAKLAR

1. Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. Lancet

2006;368:1271-83.
https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69525-1
2. Schnabl KL, Van Aerde JE, Thomson AB, Clandinin MT. Necrotizing enterocolitis: A multifactorial disease with no cure. World J Gastroenterol. 2008;14:2142-61.
https://doi.org/10.3748/wjg.14.2142
3. Henry MC, Moss RL. Neonatal necrotizing enterocolitis. Semin Pediatr Surg. 2008;17:98-109.
https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2008.02.005
4. Cuna AC, Reddy N, Robinson AL, Chan SS. Bowel ultrasound for predicting surgical management of necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. Pediatr Radiol. 2018;48:658-66.
https://doi.org/10.1007/s00247-017-4056-x
5. Lee JY, Park KH, Kim A, Yang HR, Jung EY, Cho SH. Maternal and Placental Risk Factors for Developing Necrotizing Enterocolitis in Very Preterm Infants. Pediatr Neonatol. 2017;58:57-62.
https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2016.01.005
6. Gephart SM. Transfusion-associated necrotizing enterocolitis: evidence and uncertainty. Adv Neonatal Care. 2012;12:232-6.
https://doi.org/10.1097/ANC.0b013e31825e20ee
7. Benitz WE; Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. Pediatrics. 2016;137(1).
https://doi.org/10.1542/peds.2015-3730
8. Nizet V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ (eds). İnfectious Disease of the Fetus and Newborn Infant (7th ed). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011:222-75.
https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-6400-8.00006-7
9. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. Ann Surg. 1978;187:1-7.
https://doi.org/10.1097/00000658-197801000-00001
10. Patel AL, Panagos PG, Silvestri JM. Reducing Incidence of Necrotizing Enterocolitis. Clin Perinatol. 2017;44:683-700.
https://doi.org/10.1016/j.clp.2017.05.004
11. Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, Lacorte M, et al; Members of the Vermont Oxford Network. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. Pediatrics. 2002;110:143-51.
https://doi.org/10.1542/peds.110.1.143
12. Sankaran K, Puckett B, Lee DS, Seshia M, Boulton J, Qiu Z, et al; Canadian Neonatal Network. Variations in incidence of necrotizing enterocolitis in Canadian neonatal intensive care units. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004;39:366-72.
https://doi.org/10.1097/00005176-200410000-00012
13. Lee SK, McMillan DD, Ohlsson A, Pendray M, Synnes A, Whyte R, et al. Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU network: 1996-1997. Pediatrics 2000;106: 1070-9.
https://doi.org/10.1542/peds.106.5.1070
14. Tayman C, Tonbul A, Uras N, Kahveci H, Köseoğlu B, Mansur Tatlı MM. Preterm bebeklerde nekrotizan enterokolit için risk faktörlerinin değerlendirilmesi. J Curr Pediatr. 2011;9:7-13.
15. Kavuncuoglu S, Yıldız EA, Çelik N, Çetindağ F, Sander S, Payaslı M, et al. Prematüre bebeklerde önemli bir morbidite nedeni; nekrotizan enterokolit: dokuz yıllık çalışmanın sonuçları. JOPP Derg. 2013;5(1):13-20.
https://doi.org/10.5222/JOPP.2013.013
16. Rees CM, Eaton S, Pierro A. National prospective surveillance study of necrotizing enterocolitis in neonatal intensive care units. J Pediatr Surg. 2010;45:1391-7.
https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2009.12.002
17. Battersby C, Santhalingam T, Costeloe K, Modi N. Incidence of neonatal necrotising enterocolitis in high-income countries: a systematic review. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2018;103(2):F182-9.
https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-313880
18. Kamoji VM, Dorling JS, Manktelow B, Draper ES, Field DJ. Antenatal umbilical Doppler abnormalities: an independent risk factor for early onset neonatal necrotizing enterocolitis in premature infants. Acta Paediatr. 2008;97:327-31.
https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.00671.x
19. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. Lancet 2005;365:785-99.
https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71003-5
20. Perger L, Mukhopadhyay D, Komidar L, Wiggins-Dohlvik K, Uddin MN, Beeram M. Maternal pre-eclampsia as a risk factor for necrotizing enterocolitis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016;29:2098-103.
https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1076386
21. Yang CC, Tang PL, Liu PY, Huang WC, Chen YY, Wang HP, et al. Maternal pregnancy-induced hypertension increases subsequent neonatal necrotizing enterocolitis risk: A nationwide population-based retrospective cohort study in Taiwan. Medicine (Baltimore) 2018;97:e11739.
https://doi.org/10.1097/MD.0000000000011739
22. Been JV, Lievense S, Zimmermann LJ, Kramer BW, Wolfs TG. Chorioamnionitis as a risk factor for necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. J Pediatr. 2013;162:236-42.
https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.07.012
23. Singh R, Visintainer PF, Frantz ID, Shah BL, Meyer KM, Favila SA, et al. Association of necrotizing enterocolitis with anemia and packed red blood cell transfusions in preterm infants. J Perinatol. 2011;31:176-82.
https://doi.org/10.1038/jp.2010.145
24. Lucas A, Cole TJ. Breast milk and necrotizing enterocolitis. Lancet 1990;336:1519-23.
https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)93304-8
25. Neu J. Necrotizing enterocolitis. The search for a unifying pathogenic theory leading to prevention. Pediatr Clin North Am. 1996;43:409-32.
https://doi.org/10.1016/S0031-3955(05)70413-2
26. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. N Engl J Med. 2006;354:2112-21.
https://doi.org/10.1056/NEJMoa054065
27. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al; Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. N Engl J Med. 2007;357:1893-902.
https://doi.org/10.1056/NEJMoa073679
28. Lampkin SJ, Turner AM, Lakshminrusimha S, Mathew B, Brown J, Fominaya CE, et al. Association between caffeine citrate exposure and necrotizing enterocolitis in preterm infants. Am J Health Syst Pharm. 2013;70:603-8.
https://doi.org/10.2146/ajhp120457
29. Cox C, Hashem NG, Tebbs J, Bookstaver PB, Iskersky V. Evaluation of caffeine and the development of necrotizing enterocolitis. J Neonatal Perinatal Med. 2015;8:339-47.
https://doi.org/10.3233/NPM-15814059
30. Lodha A, Seshia M, McMillan DD, Barrington K, Yang J, Lee SK, et al; Canadian Neonatal Network. Association of early

caffeine administration and neonatal outcomes in very preterm neonates. JAMA Pediatr. 2015;169:33-8. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.2223
31. Shankaran S, Johnson Y, Langer JC, Vohr BR, Fanaroff AA, Wright LL, et al. Outcome of extremely low birthweight infants at highest risk: gestational age <or=24 weeks, birthweight < 750 g and 1-minute Apgar <or=3. Am J Obstet Gynecol 2004;191(4):1084-91. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.05.032
32. Lui K, Nair A, Giles W, Morris J, John E. Necrotizing enterocolitis in a perinatal centre. J Paediatr Child Health 1992;28:47-9. https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.1992.tb02616.x
33. Stoll BJ, Kanto WP Jr, Glass RI, Nahmias AJ, Brann AW Jr. Epidemiology of necrotizing enterocolitis: a case control study. J Pediatr. 1980;96:447-51. https://doi.org/10.1016/S0022-3476(80)80696-2
34. Gregory KE, Deforge CE, Natale KM, Phillips M, Van Marter LJ. Necrotizing enterocolitis in the premature infant: neonatal nursing assessment, disease pathogenesis, and clinical presentation. Adv Neonatal Care 2011;11:155-64. https://doi.org/10.1097/ANC.0b013e31821baaf4

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2019;9(1):53-59
doi:10.5222/buchd.2019.20981

Özgün Araştırma / *Research Article*

Risk Factors for Invasive Bacterial Infection and Mortality in Febrile Neutropenic Children

Febril Nötropenik Çocuk Hastalarda Gelişen İnvazif Bakteriyel Enfeksiyon ve Buna Bağlı Gelişen Mortalitede Risk Faktörleri

Belgin Gülhan
Saliha Kanık Yüksek
Aslınur Özkaya Parlakay
Neşe Yaralı
Namık Yaşar Özbek
Hasan Tezer

Alındığı tarih: 18.09.2018
Kabul tarihi: 23.10.2018
Online Yayın tarihi: 14.03.2019

Belgin Gülhan
SBÜ Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji EAH, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
docbelgin@yahoo.com
ORCİD: 0000-0003-0839-1301

S. Kanık Yüksek 0000-0002-2538-2872
A. Ö. Parlakay 0000-0001-5691-2461
H. Tezer 0000-0001-6871-4112
SBÜ *Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji EAH, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Ankara, Türkiye*

N. Yaralı 0000-0001-5488-2385
N.Y. Özbek 0000-0001-6857-0681
SBÜ *Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji EAH, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye*

ABSTRACT

Objective: *Febrile neutropenia (FN) is a common and life-threatening complication that develops during therapy for childhood cancer. Serious bacterial illness is a significant cause of morbidity and mortality for neutropenic patients The primary objective of the study was to determine etiology and clinical course of fever in neutropenic children with cancer. The aim was to identify the risk of development of invasive bacterial infection (IBI) and factors associated with mortality in pediatric cancer FEN patients.*
Method: *This study was conducted in University of Health Sciences, Ankara Child Health and Diseases Hematology Oncology Training and Research Hospital between January 2006 and and December 2013. Invasive bacterial infections and related mortality in children aged 0 to 18 years of age were documented.*
Results: *A total of 325 neutropenic febrile episodes of 134 patients were evaluated. The most common preexisting risk factor for invasive bacterial infection was acute myeloid leukemia phenotyp. Other risk factors included, thrombocytopenia, bloodstream infection, C-reactive protein value >9 mg/dL and pneumoniae. In our case series overall infection- associated mortality was found as 4% similar as in the literature.*
Conclusion: *Invasive bacterial infections is still be major cause of mortality and morbidity for pediatric leukemia.*

Keywords: *Invasive bacterial infection, child, leukemia, risk factor*

ÖZ

Amaç: *Çocukluk çağı kanserlerinde tedavi sırasında gelişen febril nötropeni sık görülen ve yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar nötropenik olan hastalarda mortalite ve morbidite nedeni olmaktadır. Çalışmanın amacı çocukluk çağı lösemilerinde gelişen febril nötropenilerde invazif bakteriyel enfeksiyon gelişme riskini belirlemek ve mortalite ile ilişkili durumları ortaya koymaktır.*
Yöntem: *Çalışma, retrospektif olarak Ocak 2006-Ekim 2013 tarihleri arasında, Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesinde yürütülmüştür. 0-18 yaş çocuk lösemi hastalarında gelişen invazif bakteriyel enfeksiyonlar ve buna bağlı gelişen mortalite dökümante edilmiştir.*
Bulgular: *Çalışmada, 134 hastanın 325 febril nötropeni atağı incelenmiştir. İnvazif bakteriyel enfeksiyon gelişmi için en yüksek risk faktörü akut miyeloid lösemi fenotipi olarak bulunmuştur. Diğer risk faktörleri ise trombositopeni, kan dolaşım enfeksiyonu, C-reaktif protein >9 mg/dL ve pnömoni olarak bulunmuştur. Olgu serimizde enfeksiyon ilişkili mortalite %4 olarak bulunmuştur, bu da literatürle benzer düzeydedir.*
Sonuç: *İnvazif bakteriyel enfeksiyonlar pediatirk lösemilerde halen önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir.*

Anahtar kelimeler: *İnvazif bakteriyel enfeksiyon, çocuk, lösemi, risk faktör*

© Telif hakkı İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne aittir. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır.
Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.
© Copyright İzmir Dr. Behçet Uz Children's Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing.
Licenced by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

INTRODUCTION

Febrile neutropenia (FN) is a common and life-threatening complication of therapy for childhood cancer. Although fever in healthy individuals does not always necessarily indicate severe illness, fever in patients with neutropenia may herald a life-threatening infection. Serious bacterial infection is a significant cause of morbidity and mortality for neutropenic patients. A large proportion of the evidence of risk stratifications has been adapted from adult malignancy patients [1,2].

Survival rates among children with cancer have progressively increased in the past decades now exceeding 75 percent. However aggressive treatment of cancer has resulted in a higher risk of infection [3]. Granulocytopenia is to be considered the main risk factor for infection. Frequently, fever is the first and the only sign that indicates the presence of infection in these children and therefore, must be considered as an indication of emergency intervention [4].

Current knowledge indicates that children with cancer do not all have the same risk for invasive bacterial infection (IBI). According to Infectious Diseases Society of America, high-risk patients are those with anticipated prolonged (>7 days) and profound neutropenia (absolute neutrophil count ≤100 cells/mm^3 following cytotoxic chemotherapy) and/or significant medical comorbid conditions, including hypotension, pneumonia, new-onset abdominal pain, or neurologic changes [5].

This study was conducted to describe the etiology and clinical course of fever in neutropenic children with leukemia. The aim was to identify the risk of invasive bacterial infection and factors associated with mortality in FN patients with pediatric leukemia.

METHODOLOGY

Patients

All children ≤18 years of age with cancer, fever and neutropenia (absolute neutrophil count (ANC) ≤1500/mm^3), admitted to a referral center in the Central Anatolia, Ankara Children Hematology & Oncology Education and Research Hospital, between January 1, 2006 and December 31, 2013 were evaluated.

A data sheet for evaluating each episode has been filled out including: (1) patient's age, sex, type of leukemia, underlying disease and disease stage, chemotherapy regimen of patient (initial or maintenance), (2) presence of any intravenous device, day of catheterization, (3) clinical assessment, highest axillary temperature on the first day of admission, blood pressure and signs and symptoms indicative of any clinically identifiable infectious focus (eg. presence of hypotension, fever over 39°C, paleness, etc.) (4) laboratory test results; hemoglobin level, platelet count, ANC, absolute monocyte count (AMC), quantitative serum C reactive protein (CRP (5) antifungal treatment in the last 6 months, steroid treatment in last 2 weeks (6) catheterization and peripheric blood culture results, chest X ray and thorax tomography findings and clinical infection were noted.

Clinical infection category included; upper respiratory tract infection or oral cavity infection, pneumonia, urinary tract infection, soft tissue infection, typhlitis, central nervous system infection, catheter-related bloodstream infection (CRBSI), bloodstream infection, diarrhea, sepsis and other infections.

Definitions

Febrile neutropenia was defined as a single body temperature of >38.5°C or two repeated readings of >38.0°C with neutropenia defined as ≤1500 neutrophils/mm^3. Moderate neutropenia was defined as 500-1000 neutrophils/mm^3, severe neutropenia as ≤500 neutrophils/mm^3 [5].

A child was considered to have invasive bacterial infection (IBI) if bacteremia was detected and/or a positive result of bacterial culture of specimen was obtained from a usually sterile site (e.g., indwelling catheter, urine, CSF), in the absence of a positive culture result if clinical and laboratory findings were strongly suggestive of a sepsis syndrome and/or focal organ involvement in a child with hemodynamic instability and severe malaise [6].

Diagnosis of CRBSI is based on the following: The

presence of a central venous catheter (CVC); signs of catheter insertion site infection, clinical symptoms and signs of bacteremia; resolution of the symptoms and signs of bacteremia after removal of the suspect CVC; positive blood culture; and growth of the same organism in the sample obtained from the catheter [7].

Statistical Analysis

Comparisons of the proportion of risk factors between groups were performed using a *chi*-square test. Comparisons of medians between groups were performed using the Mann-Whitney U test. A multivariate logistic regression analysis was used for assessment of association between significant risk factors for the occurrence of infection or mortality. Statistical significance was assigned to two-sided p values less than 0.5.

Ethical issues

The study was started after approval of the ethics committee of the hospital was obtained.

RESULTS

Patients' characterics

During the 7-years of study period, a total of 324 FN episodes in 134 patients (57 girls, 77 boys) were evaluated. The mean age of the patients at the time of enrollment was 6.6±4.5 years (range; 6 months-18 years). The number and percentage of children with specific cancer types and hematologic diseases were as follows; 105 (78.3%) had acute lmphocytic leukemia (ALL), 23 (17.1%) had acute myeloid leukemia (AML) and 6 (4.47%) had hemophagocytic lymphohistiocytosis. Fifty-six (17.3%) episodes were cases of relapse leukemia. None of the children had received a bone marrow transplant (Table 1).

The patients received induction chemotherapy in 247 (76.2%) episodes. During 152 FN episodes (46.9%), patients had history of indwelling intravenous catheter for a median duration of 61.5 days (1-767 days). Overall admission characteristics of 324 febrile neutropenia episodes are shown in Table 1.

The mean ANC at the enrollment was 236±334 neutrophils/mm^3. A total of 273 (84.3%) episodes of severe neutropenia (ANC <500 neutrophils/mm^3) were detected, ANC was ≤ 100 neutrophils mm^3 in 185 (57.1%), and 500-1000 neutrophils/mm^3 in 37 (11.4%) episodes.

Clinical source of infection was identified in 235 episodes (72.2%). Upper respiratory tract infection/

Table 1. Overall admission characteristics of 324 episodes of febrile neutropenia admission characteristics.

Episodes (n=324)	Numbers
Mean age in years	6.6±4.5 years
Male (%)	77 (57.4%)
Type of cancer (%)	
Acute lymphoid leukemia	105 (78.3%)
Acute myeloid leukemia	23 (17.1%)
Haemophagocytic lymphohystiositosis	6 (4.47%)
Leukemia relapse	56 (17.3%)
Use of central venous catheter (%)	152 (46.9%)
Median temperature (°C)	38,3 °C (range; 37.7 °C-40.5 °C)
Mean duration between chemotherapy initiation date and fever	184 days (range 0-1097 days)
Mean duration between last chemotherapy day and first day of febril neutropenic episod	6.8±7.35 days (range 0-49 days).

Table 2. Laboratory parameters at admission.

Parameter	Median (Range)
Hemoglobin (g/dl)	9.25 (5.2-14.7)
Platelets (/mm^3)	53500 (900-1302000)
ANC (/mm^3)	100 (0-1500)
AMC (/mm^3)	0 (0-1200)
CRP (mg/dL)	3.68 (0.01-68)

ANC: absolute neutrophile count, AMC: Absolute monocyte count, CRP: C-reactive protein.

Table 3. The number and percentage of source of clinical infection in febrile neutropenic episodes.

Etiology	Number of episodes (%)
Unidentified	89 (27.5%)
Upper respiratory tract infection/oral cavity infection	78 (24.1%)
Pneumonia	53 (16.4%)
Gastrointestinal system infection	26 (8.0%)
Central venous catheter infection	11 (3.4%)
Blood stream infection	11 (3.4%)
Urinary tract infection	13 (4.0%)
Typhylitis	4 (1.2%)
Soft tissue infection	18 (5.4%)
Other	21 (6.5%)

oral cavity infection was the most common source of infection and present in 23.1% of the patients and pneumoniae was detected in 15.1% of all episodes. The rest of the etiologies are presented in Table 3,4.

In 38 (11.7%) episodes, a pathogenic microorganism was identified from peripheral vein blood cultures. The most common microorganism identified from peripheral vein blood cultures were coagulase-negative *Staphylococcus spp.* and *Streptococcus spp.* Fungal pathogen was identified in peripheral blood cultures in 5 (1.5%) episodes (*Candida crusei* in 1, *Candida albicans* in 3, *Candida spp* in 1 episode).

Central venous catheter was present in 152 (46.9%) episodes. In 38 (11.7%) of all episodes, a pathogenic microorganism was identified in CVC and diagnosed as catheter-related bloodstream infection (CRBSI) in 13 (4%), while the remaining 25 episodes was considered as bacterial colonisation. The rate of CRBSI in catheterized patients was found as 8.5%. The pathogenic microorganisms identified were as follows in CRBSI; in 4 case (30.7%) non-albicans candida spp (2 *Candida crusei*, 1 *Candida tropicalis*, 1 unknown), in 4 (30.7%) coagulase-negative *Staphylococcus*, in 2 (15.3%) *Candida albicans*, in 2 (15.3%) *Klebsiella spp* and in 1 (7.6%) *Streptococcus pneumoniae*.

S. Pneumoniae was present in 53 (16.4%) episodes. 7 (13.2%) of 53 patients with pneumonia died. Possible IAP had been identified in 2 of 7 fatal pneumonia episodes. Most of the pneumonia infection was observed in patients recieving maintenance chemotherapy (n=30, 56.6%, p=0.002) and in 16 (30.1%) patients recurrent/progressive pneumonia was detected. The remaining 6 episodes of pneumonia were observed in patients at the admission of hospital before initiating any chemotheraphy regimen at the enrollment phase of leukemic patients.

Pathogenic microorganisms that were detected in bloodstream infections were as follows; *Candida* spp in 2, *Streptococcus* spp in 2, *Pseudomonas aeuriginosa* in 1, coagulase-negative *Staphylococcus* in 2, Klebsiella spp in 1 episode. The patient with *Pseudomonas aeuriginosa*-related bloodstream infection had died.

Invasive bacterial infection was detected in 138 (44.8%) of total of 324 episodes. Invasive bacterial

Table 4. Bacterial species recovered for 324 episodes of febrile neutropenic children, according to the site of the isolate.

Isolate	Blood	Catheter	Urine
Coagulase-negative Staphylococcus spp	18	20	
Klebsiella species	4	4	
Escherichia coli	1	3	2
Streptococcus species	7	5	
Acinetobacter species	2	1	
Enterococcus species	1	2	
Pseudomonas species	2	2	
Enterobacter cloaca	2	1	
Stap hominis	1	-	
Total	38	38	

Table 5. General description of the 13 children who died during the febrile neutropenic episode.

No	Age	Gender	Cancer type	ANC	Therapy	Clinic infection	Microorganism/source
1	2	F	ALL/remision	440	Maintenance	Pneumonia	None
2	13	M	MDS/relaps	500	İntensive	Pneumonia	None
3	15	M	AML/relaps	0	İntensive	Pneumonia	None
4	15	F	MDS/relaps	0	Intensive	Pneumonia	None
5	1,5	E	HLH/relaps	0	İntensive	Pneumonia	None
6	1	E	HLH/relaps	0	İntensive	Pneumonia	*Pseudomonas spp*
7	3	E	AML/relaps	500	İntensive	Pneumonia	None
8	10,5	F	AML/relaps	500	İntensive	CRBSI	*Klebsiella spp*
9	18	M	AML/relaps	0	İntensive	Bloodstream inf.	*Pseudomonas spp*
10	5	M	ALL/relaps	0	İntensive	Bloodstream inf.	*Candida albicans*
11	2	M	ALL/relaps	0	İntensive	Bloodstream inf	*Klebsiella spp*
12	11.5	F	ALL/relaps	0	İntensive	Bloodstream inf	*Klebsiella spp*
13	1	M	ALL/relaps	0	İntensive	URTI/Oral cavity infection	*Coagulase negative staphylococcus spp*

F: Female, M: Male, ANC: absolute neutrophil count, ALL: acute lmphocytic leukemia, AML: Acute myeloid leukemia, MDS: myelodysplastic syndrome, HLH: Hemophagocytic lymphohistiocytosis, CRBSI: catheter related bloodstream infections, URTI: urinary tract infectionb

infection was more frequently observed in AML patients (p=0.024). Thrombocytopenia (mean platelet 70494±68832/mm^3) was more frequently detected in invasive bacterial infection group (p=0.034). Invasive bacterial infection was higher in CRP >9 mg/dL group (p=0.03).

Mortality was observed in 13 (9.7%) of 134 patients and 4% in 324 febrile neutropenic episodes. In leukemia group, mortality rate was higher in AML patients compared to ALL (p<0.001).

Clinical diagnoses of fatal patients were as following; pneumonia was detected in 7 (53.8%), bloodstream infection in 3 (23%), catheter-related bloodstream infection in 1 (7.69%), gastrointestinal system infection in 1 (7.69%), oral cavity infection in 1 (7.69%) patient. Mean age of the children who died was 7.57±6.3 (range 1-18 years) years, 8 of 14 patients were male. Relevant demographic, clinical, and laboratory findings for these 13 children are described in Table 5.

Overall infection-associated mortality is found as 4%. In our cases, early clinical and laboratory factors significantly associated with death were presence of leukemia type of AML (p=0.01) and invasive bacterial infection (p=0.038). Mortality was higher in patients with pneumonia and bloodstream infection (p=0.002).

DISCUSSION

We present a series of 324 of FN episodes with an overall infection-associated mortality of 4%. In our cases, early clinical and laboratory factors significantly associated with death were presence of AML and invasive bacterial infections.

Early reports on the epidemiology of bacterial infections showed gram-negative pathogens as the major cause of infection in neutropenic children and adults. *Escherichia coli, P. aeruginosa*, and *Klebsiella* spp. were the most commonly isolated pathogens [8]. Subsequently, toward the end of the 1980s, gram-positive pathogens were being increasingly recognized as an important source of FN [9]. This shift in pathogens could be due to increased use of central venous catheters, increased prevalence of mucositis, prophylactic regimens with predominantly gram-negative activity and increases in mucositis- specific pathogens such as *viridans streptococci* [10]. The most common species identified in children with high risk febrile neutropenia and sepsis are *E. coli, S. aureus*, and *P. aeruginosa* concordant with our results [6].

Catheter-related bloodstream infection is the most common complication of catheterization . Hakim et al. [11] investigated 337 FN episodes in children and in 86(25%) episodes they had demonstrated infection and probable infection was detected in 75 episodes (22%). The most frequently isolated organisms were determined as viridans streptococci [13], *Pseudomonas* spp (6) and *E. coli* (6) Afzal et al. [12] studied 425 pediatric ALL patients and the most common organisms identified were coagulase negative *Staphylococcus* (11/85, 12.9%), viridans group *Streptococcus* (11/85, 12.9%), *Staphylococcus aureus* (10/85, 11.8%). We detected coagulase negative *Staphylococcus* commonly in catheter and blood cultures (4 in 13 CRBSI) similar to Afzal et al. But in our cohort candida species were the most common microorganism (6 in 13 CRBSI). The mean of catheter day in candida species associated CRBSI detected patients was 111.4 days (21-194 days). The mean duration of catheterization in all CRBSI positive patients was 65.9 days (2-194 days). Increase in catheter dwell time could be associated with candida related infection in our patients. All of our patients were severely neutropenic and had hematologic malignancy and also increase in catheter dwell time was observed in our patients [13].

In our study pneumonia was detected in 53 (16.4%) episodes. Seven (13.2%) patients with pneumonia died in our case series. Tezcan et al. [14] evaluated 621 episodes of febrile neutropenia in pediatric patients and detected 425 infections in 345 episodes. They found that pneumonia was the most common infection (90/425; 32.7%).

We especially evaluated invasive bacterial infection and risk factors for developing IBI in febrile neutropenic patients. According to our study AML phenotype, thrombocytopenia, bloodstream infection, and pneumonia was associated with IBI. Because mortality was observed in only IBI patient in our case

series. Santolaya et al. [6] investigated risk factor for IBI and febrile neutropenia. They had observed CRP, hypotension, relapse of leukemia, lower platelet counts and recent receipt of chemotherapy. They suggested that identification of these 5 risk factors during the first 24 h of hospitalization was helpful in discriminating between children with a high or low risk for invasive bacterial infection (IBI). We did not find any statistical relation between IBI and chemotherapy regimen, or time interval between chemotherapy and FN episodes.

When microbiologically or clinically documented infections experienced by pediatric patients with FEN were investigated, documented infection is less commonly observed in children compared to adults with a frequency of 40–50% [18]. We identified bacterial and fungal microorganisms in only 20 (14.4%) invasive bacterial infection positive episodes. Bacterial isolation technique using conventional microbiologic techniques have rarely identified microbial agents in more than 25% of children with clinical signs and laboratory findings, suggesting a high risk for an invasive bacterial infection [6]. We found mortality rate in our patients as 4%. All deceased patients were at high risk for invasive bacterial infections. Mortality associated with febrile neutropenia in cancer patients ranges from 2-6% in children [16,17]. Santolaya et al. [18] investigated clinical and laboratory factors associated with death in children with cancer and febrile neutropenic episodes. They found factors significantly associated with death as relapse of ALL, hypotension, diagnosis of sepsis, ANC 100/mm^3, AMC 100/mm^3, BUN 18 mg/dL, CRP 90 mg/L, and positive cultures. They found the most common pathogens as *E. coli, S. aureus, P. aeruginosa* and *Klebsiella species*. Two longitudinal studies performed by the University Health System Consortium in the United States provided information for both adult and pediatric populations. The most important independent risk factors for death were presence of an invasive fungal infection, Gram-negative or Gram-positive bacteremia, pneumonia, and/or comorbidity factors [19]. In our cases, early clinical and laboratory factors significantly associated with mortality were presence of AML (p=0.01) and presence of invasive bacterial infection (p=0.038). Mortality was higher in patients with pneumonia and bloodstream infection (p=0.002). Two of 13 patients died because of IAP.

CONCLUSION

AML phenotype, thrombocytopenia, bloodstream infection, CRP value >9 mg/dL and pneumonia were associated with IBI according to our study. We found mortality rate in our patients as 4% similar as in the literature and in our cases, early clinical and laboratory factors significantly associated with death were presence of AML (p=0.01) and invasive bacterial infection (p=0.038).

The study has several limitation. The study was a retrospective trial and the duration of neutropenia could not be determined which is also an important factor for IBI.

The authors have no conflicts of interest relevant to this article.

REFERENCES

1. Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, Venegas M, O'Ryan M, et al. Early hospital discharge followed by outpatient manage- ment versus continued hospitalization of children with cancer, fever, and neutropenia at low risk for invasive bacterial infection. J Clin Oncol. 2004;22:3784-9. https://doi.org/10.1200/JCO.2004.01.078
2. Anoop P, Anjay MA. Febrile neutropenia: transition towards a risk-directed approach. Arch Dis Child. 2007;92:467-8.
3. Reilly A. Infections in children with cancer-old approaches and new. Eur J Cancer. 2003;39:652-3. https://doi.org/10.1016/S0959-8049(02)00799-2
4. Mousset S, Buchheidt D, Heinz W, Ruhnke M, Cornely OA, Egerer G, et al. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interven- tional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Suppor- tivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). Ann Hematol. 2003;82:105-7.
5. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2011;52:56-93. https://doi.org/10.1093/cid/cir073
6. Santolaya ME, Alvarez AM, Aviles CL, Becker A, King A, Mosso C, et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia and fever. J Clin Oncol.

2001;19:3415-21.
https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.14.3415
7. Ingram J, Weitzman S, Greenberg ML, Parkin F, Filler R. Complications of indwelling venous access lines in the pediatric hematology patient: a prospective comparison of external venous catheters and subcutaneous ports. Am J Pediatr Hematol Oncol 1991;13:130-6.
https://doi.org/10.1097/00043426-199122000-00003
8. Singer C, Kaplan MH, Armstrong D. Bacteremia and fungemia complicating neoplastic disease: a study of 364 cases. Am J Med 1977;62:731-42.
https://doi.org/10.1016/0002-9343(77)90876-2
9. Viscoli C, Van der Auwera P, Meunier F. Gram-positive infections in granulocytopenic patients: an important issue. J Antimicrob Chemother 1988;21:149-56.
https://doi.org/10.1093/jac/21.suppl_C.149
10. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. Clin Infect Dis 1999;29:490-4.
https://doi.org/10.1086/598620
11. Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastava DK, Gaur AH. Etiology and Clinical course of febrile Neutropenia in children with cancer. J Pediatr Hematol Oncol 2009;31:623-9.
https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e3181b1edc6
12. Afzal S, Ethier MC, Dupuis LL, Tang L, Punnett AS, Richardson SE, Allen U, et al. Risk factors for infection-related outcomes during induction theraphy for childhood acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Infect Dis J. 2009;28:1064-8.
https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181aa6eae
13. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases. 2009;49:1-5.
https://doi.org/10.1086/599376
14. Tezcan G, Kupesiz A, Ozturk F, Ogunc D, Gultekin M, Yesilipek A, et al. Episodes of fever and neutropenia in children with cancer in a tertiary care medical center in Turkey. Pediatric Hematology and Oncology. 2006;23:217-29.
https://doi.org/10.1080/08880010500506719
15. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Arch Intern Med. 1988;148:2561-20.
https://doi.org/10.1001/archinte.1988.00380120031007
16. Rackoff WR, Gonin R, Robinson C, Kreissman SG, Breitfeld PB. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. J Clin Oncol. 1996;14:919-24.
https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.3.919
17. Basu SK, Fernandez ID, Fisher SG, Asselin BL, Lyman GH. Length of stay and mortality associated with febrile neutropenia among children with cancer. J Clin Oncol. 2005;23:7958-66.
https://doi.org/10.1200/JCO.2005.01.6378
18. Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, Mosso C, O'Ryan M, et al. Admission clinical and laboratory factors associated with death in children with cancer during a febrile neutropenic episode. Pediatr Infect Dis J. 2007;26:794-8.
https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318124aa44
19. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. Cancer. 2006;106:2258-66.
https://doi.org/10.1002/cncr.21847

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2019;9(1):60-62
doi:10.5222/buchd.2019.37029

Pseudomonas aeruginosa'nın Etken Olduğu bir Neonatal Meme Apsesi: Olgu Sunumu

A Neonatal Breast Abscess Due to Pseudomonas aeruginosa: Case Report

Meltem Yıldırım Kaplan
İlknur Çağlar
Tuğçe Candan
Belkıs Deniz Özbilek
Süleyman Nuri Bayram
Ökkeş Aytaç Karkıner
İlker Devrim

Öz

Mastit ve meme apsesi neonatal dönemde sık görülmemektedir. En sık etken Staphylococcus aureus'tur. Gram negatif etkenler nadir görülür. Cerrahi drenaj ve uygun antibiyotik tedavisi ile tam iyileşme sağlanabilir. Uygun tedavi yapılmadığı durumlarda ciddi süpüratif komplikasyonlar meydana gelebilir.Postnatal 40 günlük olgu, 15 gün önce başlayan sol memede kızarıklık, şişlik ve ısı artışı yakınmaları ile dış merkezde değerlendirilmiş ve meme apsesi tanısı ile tedavi görmüş olmasına rağmen, yakınmalarında gerileme olmaması nedeniyle servisimize yatırıldı. Ultrasonda apse görünümü olan hastaya cerrahi drenaj uygulandı. Apse kültüründe Pseudomonas aeruginosa üremesi olan hastanın antibiyotik tedavisi antibiyograma uygun şekilde düzenlendi. Tedavi sonrası hastada tam iyileşme görüldü. Bu makalede, neonatal dönemde meydana gelmesi ve Pseudomonas aeruginosa gibi nadir bir etkeni olması nedeniyle dikkat çekici olan meme apsesi olgusu literatür bilgileri gözden geçirilerek sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: *Meme apsesi, neonatal, Pseudomanas aeruginosa*

ABSTRACT

Mastitis and breast abscess are not seen frequently during neonatal period. The most common pathogen is Staphylococcus aureus. Gram negative species are rarely seen. With surgical drainage, and proper antibiotherapy complete resolution is attainable. If not treated properly, severe suppurative complications may develop. A 40-day-old infant with complications of redness, swelling and warmth on the left breast that started 15 days ago were evaluated, and treated with the diagnosis of breast abscess in an external center, however the disease did not regress, so she was hospitalized in our service. Surgical drainage was performed for the breast abscess which was shown on ultrasound. Pseudomonas aeruginosa was isolated from culture of the abscess material , and appropriate antibiotherapy was adjusted according to the antibiogram results. In this article, a case of breast abscess which is remarkable for occurring in the neonatal period and to be caused by Pseudomonas aeruginosa was presented with a review of recent literature.

Keywords: *Breast abscess, neonatal, Pseudomanas aeruginosa*

Alındığı tarih: 15.02.2018
Kabul tarihi: 21.02.2018
Online Yayın tarihi: 14.03.2019

İlknur Çağlar
Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye
dr_ilknur@yahoo.com
ORCİD: 0000-0003-3508-3531

M. Yıldırım Kaplan 0000-0002-6262-8579
T. Candan 0000-0002-3008-1847
S.N. Bayram 0000-0003-1802-2518
İ. Devrim 0000-0002-6053-8027
Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

B.D. Özbilek 0000-0002-0761-1686
Ö.A. Karkıner 0000-0003-1504-2628
Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, İzmir, Türkiye

GİRİŞ

Neonatal dönemde mastit ve meme apsesi nadir görülür. Memedeki cilt bütünlüğünün bozulması, mikroorganizmaların cilt ve ciltaltı dokulara invazyonu ile mastit veya meme apsesi oluşmaktadır [(1)]. Erken dönemde mastit antibiyoterapi ile düzeltilebilmektedir, ancak apse formasyonu oluştuğunda cerrahi drenaj gerekir [(2,3)]. Lokal olarak başlayan bu enfeksiyon nekrotizan fasiit, osteomiyelit, beyin apsesi gibi ciddi süpüratif komplikasyonlara yol açabilir [(1-3)]. Uzun dönemde özellikle kızlarda meme dokusu gelişimini engelleyebilir ve kozmetik problemlere yol açabilir [(4-6)]. Bu makalede, literatür bilgilerinden yararlanılarak *Pseudomanas aeruginosa*'nın etken olduğu meme apsesi olan bir olgu tartışılmıştır.

OLGU

Postnatal 40 günlük olgu, 15 gün önce başlayan sol memede şişlik, kızarıklık, ısı artışı nedeniyle hastanemize getirildi. Travma öyküsü yoktu. Spontan

© Telif hakkı İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne aittir. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır.
Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.
© Copyright İzmir Dr. Behçet Uz Children's Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing.
Licenced by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

vajinal yol ile, 29 yaşında sağlıklı bir anneden, miadında doğan olgunun yakınmaları postnatal 25 günlükken başlamıştı. Dış merkezde, mastit tanısı ile ampisilin sulbaktam ve sefotaksim tedavisi aldığı ve yüzeyel ultrasonografide apse saptanması üzerine cerrahi drenaj uygulandığı öğrenildi. Hasta, dış merkezde alınan kültüründe *P. aeruginosa* üremesi olması nedeniyle tedavisinin devamı için hastanemize sevk edilmişti. Olgunun servise kabulündeki fizik muayenesinde sol memede şişlik ve kızarıklık saptandı (Resim 1), diğer sistemlerin muayanesinde patolojiye rastlanmadı.

Resim 1. Sol memede apse görüntüsü.

Laboratuvar incelemesinde hemoglobin: 12 g/dl, beyaz kan hücresi:10470/ul (%56 lenfosit, %40 nötrofil), trombost 389000/uL, C-reaktif protein: 0,02 mg/dl (<0,5 mg/dl), aspartat amino transferaz: 31 IU/L (5-40 IU/L), alanin amino transferaz: 27 IU/L (10-40 IU/L), kan üre nitrojeni: 6 mg/dl (5,1-16,8 mg/dl), kreatinin: 0,3 mg/dl (0,3-0,7 mg/dl) bulundu. Periferik yaymada atipik hücreye rastlanmadı.

Yapılan yüzeyel doku ultrasonografisinde, sol meme başı düzeyinde 18x10 mm boyutunda yoğun içerikli kistik lezyon saptandı. Görünüm apse lehine değerlendirildi. Cerrahi drenaj yapılan olgudan apse kültürü için materyal gönderildi. Dış merkezde yapılmış olan apse kültüründe seftazidim duyarlı P. aeruginosa üremesi olması nedeniyle seftazidim tedavisi başlandı. Klinik izleminde seftazidim tedavisine yanıt alınamayan olgunun, aynı apse kültürü antibiyogramında meropenem duyarlı bulunması nedeniyle tedavisi meropenem olarak değiştirildi. Tarafımızca olgudan gönderilen apse kültüründe de *P. aeruginosa* üretildi. Kültür antibiyogramında meropenem duyarlı olması üzerine, meropenem tedavisi devam ettirildi ve 10 güne tamamlandı. Apse formasyonu gerileyen hastanın birinci hafta ve birinci ayındaki poliklinik kontrollerinde lezyonun tamamen iyileştiği görüldü.

TARTIŞMA

Neonatal mastit ve meme apsesi özellikle gelişmiş ülkelerde sık değildir. Doğum öncesi anneden geçen hormonların etkisi ile meme dokusunun hipertrofisi görülebilir [(1)]. Meme dokusundaki hipertrofi ailelerin dikkatini çekmekte ve küçültmek için ülkemizde bazı bölgelerde meme dokusunu sıkma gibi uygulamalar yapılmaktadır [(2)]. Travma gibi bir nedenle deri ve mukoza bütünlüğünün bozulması sonucu patojen mikroorganizmaların meme dokusuna lokal invazyonu en sık kabul gören patogenetik mekanizmadır [(1-3)]. Nadiren gram negatif mikroorganizmalara bağlı sistemik enfeksiyonların hematojen yayılımı ile de meydana gelir [(1-3)].

En sık etken S. aureus'tur [(1,7-10)]. Gram negatif enterik mikroorganizmalar (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, Salmonella türleri, *P.aeruginosa* gibi) daha az sıklıkta görülür. Anaeroblar ve Grup D streptokoklar da etken olabilir [(9-15)]. Bailey ve ark.'nın [(15)] bildirdiği bir mastit olgusunda *P. aeruginosa* etken olarak gösterilmiştir. Olgumuzda da hastanın yapılan iki apse kültüründe, nadir bir etken olan *P. aeruginosa* üretildi.

Mastitin en sık görülen klinik bulguları şişlik, kızarıklık ve ısı artışı olup, nadir de olsa olgumuzda olduğu gibi fluktuasyon bulgusu olan apseye dönüşebilir

[7,8]. Ultrasonografi ile mastit ve meme apsesi ayrımı yapılabilir [16]. Ancak fluktuasyon yoksa ultrason bulgusu cerrahi drenaj endikasyonu değildir [8]. Tedavide 10 gün süreyle, tamamen oral veya ardışık intravenöz ve oral antibiyoterapiden söz edilse de önerilen, başlangıçta ampirik geniş spektrumlu intravenöz antibiyoterapi ve cerrahi drenajdır [17]. Sonrasında apse kültürü ve antibiyogramı sonuçlarına göre antibiyotik tedavisi yine düzenlenmelidir.[8,17]. Daha önce aspirasyon yapılmış ve seftazidim tedavisi başlanmış olmasına rağmen, ultrasonda meme apsesi görünümü devam eden olgumuza yine cerrahi drenaj uygulanmış ve antibiyotik tedavisine intravenöz olarak devam edilmiştir. Almakta olduğu seftazidim tedavisi klinik yanıt yetersiz olduğu için meropenem ile değiştirilmiştir. Abse kültüründe meropenem duyarlı P. aeruginosa tespit edilmesi üzerine meropenem tedavisi, 10 güne tamamlanarak sonlandırılmıştır.

İyi tedavi edilmeyen veya tedaviye geç başlanan olgularda nekrotizan fasiit, osteomiyelit, beyin apsesi gibi süpüratif komplikasyonlar veya yetişkin dönemde kozmetik problemler gelişebilir [5-7]. Olgumuzda komplikasyon gelişmemiş, tedavi ile tam iyileşme görülmüştür.

Sonuç olarak, mastit ve meme apsesi neonatal dönemde nadir olarak görülmektedir. İzlemde, erken intravenöz antibiyotik tedavisi ile gereğinde cerrahi drenaj ve apse kültürü sonuçları doğrultusunda tedavinin devamı, tam iyileşme sağlanması açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Efrat M, Mogilner JG, Iujtman M, Eldemberg D, Kunin J, Eldar S. Neonatal Mastitis diagnosis and treatment. Isr J Med Sci. 1995;31:558-60.
2. Alan S, İskender D, Tezer H, Devrim İ, Dursun A, Kara A. Erken infantlarda meme masajı ve mastit: Bir vaka sunumu. J Pediatr Inf. 2007;1:121-3.
3. Sloan B, Evans R. Clinical pearls: neonatal breast mass. Acad Emerg Med. 2003;10:269-70. https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2003.tb02001.x
4. Nazir Z. Necrotizing fasciitis in neonates. Pediatr Surg Int. 2005;21:641-4ü.
5. Manzar S. Brain abscess following mastitis in a 3-month-old infant. J Trop Pediatr. 2001;47:248-9. https://doi.org/10.1093/tropej/47.4.248
6. Michael IK, Howard FH. Osteomyelitis due to penicillin-resistant staphylococci infancy following suppurative mastitis. J Trop Pediatr. 1960;6:19-21. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.tropej.a057558
7. Walsh M, McIntosh K. Neonatal mastitis. Clin Pediatr Phila. 1986;25:395-9. https://doi.org/10.1177/000992288602500802
8. Stricker T, Navratil F, Sennhauser FH. Mastitis in earlyinfancy. Acta Paediatr. 2005;94:166-9. https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2005.tb01885.x
9. Faden H. Mastitis in children from birth to 17 years. Pediatr Infect Dis J. 2005;24:1113. https://doi.org/10.1097/01.inf.0000190031.59905.9f
10. Brook I. The aerobic and anaerobic microbiology of neonatal breast abscess. Pediatr Infect Dis J. 1991;10:785-6. https://doi.org/10.1097/00006454-199110000-00014
11. Burry VF, Beezley M. Infant Mastitis due to Gram-negative organisms. Amer J Dis Child. 1972;124:736-7. https://doi.org/10.1001/archpedi.1972.02110170114020
12. Mc Guigan MA, Lipman RP. Neonatal Mastitis due to Proteus mirabilis. Am J Dis Child. 1976;130:1296.
13. Stetler H, Martin E, Plotkin S, Katz M. Neonatal Mastitis due to Escherichia coli. J Pediatr. 1970;76:611-3. https://doi.org/10.1016/S0022-3476(70)80415-2
14. Dollberg S, Hurvitz H, Klar A, Engelhard D. Group D streptococcal neonatal mastitis. Pediatr Infect Dis J. 1988;7:362. https://doi.org/10.1097/00006454-198805000-00018
15. Bailey LA, Waecker NJ. Pseudomanas Aeruginosa Mastitis in a neonate Pediatric Infectious Disease Journal. January 1993,12(1):10. https://doi.org/10.1097/00006454-199301000-00025
16. Mychaliska H, Gebarski G. Sonographic features of neonatal Mastitis and breast abscess. Pediatric Radiology. 2009;39(9):p955-p958. https://doi.org/10.1007/s00247-009-1310-x
17. Harper MB, Fleisher GR. Chaptertitle: Infectious Disease Emergencies. In: Fleisher GR, Ludwig S, editors. Textbook of Pediatric Emergency Medicine. Philadelphia Pa. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2010. pp. 928-9.

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2019;9(1):63-66
doi:10.5222/buchd.2019.28158

Olgu Sunumu / *Case Report*

Cardiac Arrest Developing Linked to Hydatid Cyst Rupture During Operation of a Pediatric Patient

Pediatrik Hastanın Operasyonu Esnasında Kist Hidatik Rüptürüne Bağlı Gelişen Kardiyak Arrest

Bedih Balkan
Halil Çetingök
Nalan Saygı Emİr
Melike Köyyerİ
Murat Aslan
Ezgi Güngördü
Abdulkadir Yektaş

ABSTRACT

Hydatid cysts are parasitic infections caused by echinococcus granulosus and echinococcus alveolaris. These infections are characterized by cystic formations most commonly localized in the liver and lungs. These cysts demonstrate widespread hepatic, and pulmonary involvement. Rupture of the cyst due to trauma, spontaneously or during surgical intervention may lead to anaphylactic shock or even death. During hydatid cyst operations, suddenly developing desaturation, tachycardia and hypotension should lead to the consideration of anaphylaxis. These complications should remind us that patients being operated for hydatid cysts may develop anaphylaxis and preparations should be made for this complication, and dialogue with the surgical team may reduce mortality and morbidity rates. In this case report we present a patient undergoing surgical excision of hepatic hydatid cyst who developed anaphylactic shock and resulting cardiac arrest due to rupture of the cyst and traumatization of the hepatic vein.

Keywords: *Hepatic echinococcosis, cardiac arrest, anaphylaxis*

ÖZ

Kist hidatik ekinokokkozis granülosuz ve ekinokokkozis alveolaris tarafından oluşturulan parazitik bir enfeksiyondur. Bu enfeksiyonlar kistlere sahip kist karakterindedir ve yaygın olarak karaciğer ve akciğer tutulumu gösterirler. Kist travma, spontan ya da cerrahi müdahaleyle rüptüre olabilir, sonuç olarak anaflaktik şok hatta ölüm gelişebilir.Kist hidatik operasyonu sırasında anlık gelişen satürasyon düşüklüğü, hipotansiyon ve taşikardi anaflaksi gelişimiyle ilişkili olabilir. Bu bize cerrahi ekip ve hasta ile mortalite ve morbidite konusunda konuşmamız gerektiğini hatırlatmalıdır. Biz bu çalışmada karaciğer kist hidatiğinin cerrahi olarak çıkarılması esnasında hepatik ven travmatizasyonu ve kist rüptürü sonucu anaflaksi ve buna bağlı kardiyak arrest gelişen pediatrik hastayı sunmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: *Hepatik ekinokokkozis, kardiyak arrest, anaflaksi*

Alındığı tarih: 04.04.2018
Kabul tarihi: 18.07.2018
Online Yayın tarihi: 14.03.2019

Abdulkadir Yektaş
TC. Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
İstanbul, Türkiye
akyektas722000@yahoo.co.uk
ORCİD: 0000-0003-4400-548X

B. Balkan 0000-0003-3510-6991
H. Çetingök 0000-0002-6746-9079
N. Saygı Emir 0000-0002-7244-5805
M. Köyyeri 0000-0003-0711-9778
M. Aslan 0000-0002-0499-6859
E. Güngördü 0000-0002-6050-9058
SBÜ. Dr. Sadi Konuk EAH
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği
İstanbul, Türkiye

INTRODUCTION

Hydatid cyst disease is a parasitic disease caused by echinococcus granulosus and echinococcus alveolaris [1]. Embryos in the form of cysts are mainly placed in the liver. Additionally, together with the liver, it may spread to other organs, especially to the lungs and less frequently to the brain, kidneys, heart and bones [2]. A study investigating the incidence of anaphylaxis in England showed that patients with asthma had higher rates of anaphylaxis compared to those without asthma [3]. The anaphylactic reaction developing due the hydatid cyst contents entering into blood circulation is a serious but rare complication of surgery [4]. Anaphylaxis is a sudden, unwanted hypersensitive reaction that may cause severe clinical manifestations which may lead to death due to vascular collapse and airway obstruction [5].

In this report we attempt to present our patient who underwent surgical procedure for removal of the cyst close to the hepatic vein in whom hemorrhage and cyst rupture occurred due to fibrous adhesion, and the cyst was rapidly absorbed by the damaged hepatic vein which led to severe bronchospasm and anaphylactic shock with secondary cardiac arrest.

© Telif hakkı İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne aittir. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır.
Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.
© Copyright İzmir Dr. Behçet Uz Children's Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing.
Licenced by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

CASE

A 13-year old, 55 kg-male patient scheduled for surgery with the indication of liver hydatid cyst had a history of asthma, finger amputation due to trauma one, appendectomy two years previously and his mother had restless leg syndrome. His physical examination findings were unremarkable. Laboratory values were within normal levels. Abdominal computed tomography of the patient found two mass lesions measuring 125x96 mm and 65x63 mm on the right lobe of the liver, completely covering the lobe compatible with hydatid cyst (Figure 1). Liver hydatid cyst was diagnosed and operation was planned.

The patient was assessed routinely by the anesthesia clinic before the operation and his ASA II status with no disease other than asthma was determined. Informed consent was obtained from the patient before the operation. Before the operation he was taken to the operating room and electrocardiography (ECG), noninvasive monitoring of blood pressure and peripheral oxygen saturation was performed. Peripheral venous route was opened and infusion of balanced fluid was initiated. His systemic arterial pressure (SAB) (100/52 mmHg), heart rate (HR) (100 bpm) and peripheral oxygen saturation (SPO_2) (99%) were as indicated. For induction of general anesthesia, 3 mg midazolam (Dormicum, Roche), 2 mg/kg propofol (Propofol, Fresenius cabi, Sweden), 2 µg/kg fentanyl (Braun, Germany) and 0.6 mg/kg rocuronium were used. After orotracheal intubation with a 6 mm endotracheal tube, for anesthesia maintenance a combination of MAC 2 concentration of sevoflurane (Abbott, USA) and 50% oxygen + 50% air with remifentanil infusion of 0.05 mcg/kg/hr was administered. Using positive pressure ventilation for the lungs, ventilation continued in pressure-controlled mode with end-tidal CO_2 pressure of 35 mmHg. At the beginning of the operation, the case was hemodynamically stable. Ten minutes after anesthesia induction, the surgical team began the operation. The cyst measuring 125x96 mm had cyst wall, germinal membrane and daughter cysts observed with the area where the cyst was removed and irrigated with 3% NaCl. The cyst was removed together with the wall and anesthesia continued without problems for 90 minutes. The second cyst measuring 65x63 mm diameter had fibrous adhesions to the branches of hepatic vein. During removal of the cyst, hepatic vein bled. After the surgical team warned of hemorrhage, the patient's systemic arterial tension was 75/53 mmHg, heart rate 120 bpm and the patient was desaturation. Respiratory sounds could not be heard and the patient was considered to be desaturated secondary to asthma. Anesthesia was deepened, the tube was checked but desaturation did not resolve so the intubation tube was changed but still desaturation continued. While considering whether the cause of desaturation was hemorrhage, asthma or pulmonary embolism, peripheral oxygen saturation fell to 15% and heart rate to 55 bpm. The operation was stopped and resuscitation began to relieve the shock Controlled ventilation with 100% oxygen was ensured. Epinephrine 1 mg, feniramine maleate 45.5 mg (Avil, Sandoz Turkey), methylprednisolone 100 mg and

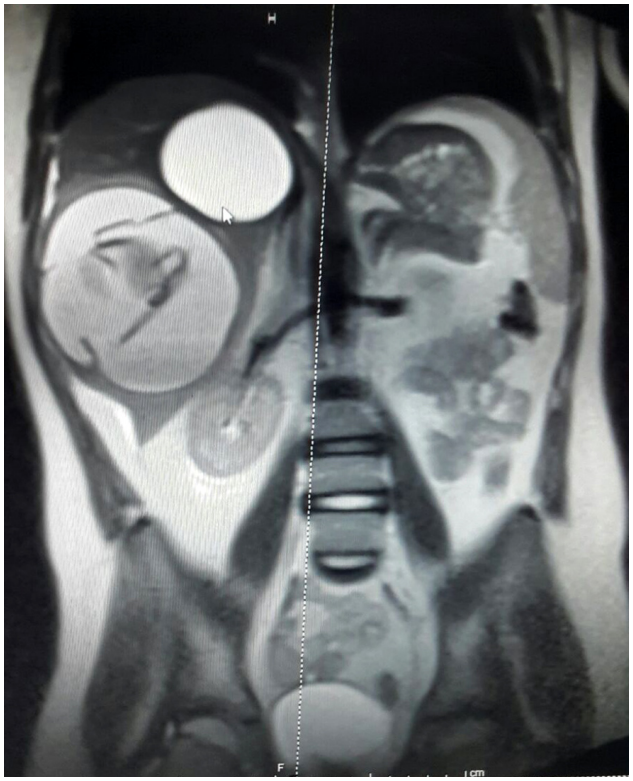


Figure 1.

ranitidine 50 mg were administered intravenously. Four minutes later, epinephrine (1 mg IV) was administered again. Within 5 minutes the patient's heart rate was 170 bpm with systemic arterial tension of 150/79 mmHg. In conversing with the surgical team it was learned that the cyst had ruptured during excision. The cyst fluid from the ruptured cyst entered systemic circulation through the damaged hepatic vein branches and was considered to induce anaphylactic shock and cardiac arrest. The patient's lungs were auscultated and lengthened expirium and wheezing in the lower zones were found. Another venous route was opened and rapid colloid and crystalloid infusion was administered. Later the patient's systemic arterial tension and peripheral oxygen saturation began to fall so adrenalin infusion (0.02 mg/kg/min) was begun. The surgical team cleaned the ruptured cyst and repaired the hepatic vein. The patient had arterial cannulation and monitoring was performed. Initial arterial blood gas values were pH: 7.23 (7.35-7.45), $PaCO_2$: 60 (35-45) mmHg, PaO_2: 59.6 (75-100) mmHg, lactate 1.4 (0.5-2) mmol/l and HCO_3: 21.5 (22-26) mmol/l. After the surgical procedure finished and hemodynamic status was stabilized, the intubated child was sent to the intensive care unit.

When the patient was admitted to the intensive care unit mechanical ventilation was begun in the presence of the following parametres: peak heart rate, 120 bpm, SPO_2, 100%, PRVC mode FiO_2 0.5, frequency 15/min, PEEP 8, and tidal volume 300 ml. Temperature-sensitive urinary catether was inserted. Administration of body weight-adjusted doses of vancomycin, meropenem, metronidazole and albendazole was begun. After a loading dose of 200 cc maintenance treatment with 3% NaCl infusion at a rate of 20 cc/h was begun. With capillary filling time of 3 seconds and good cardiac output, the patient's adrenalin infusion was stopped and noradrenalin infusion at a dose of 0.1 mcg/kg/min was begun with addition of 2 mg methylprednisolone, ranitidine and fluid infusion. When the patient's pressure was stable the noradrenalin infusion was discontinued. With blood gas and auscultatory sounds improved, the patient was monitored in BIPAP mode. After blood gas, other laboratory results and clinic were assessed in the stable patient, he was extubated. On the 2nd day of admission the patient had Glasgow Coma Scale of 15 and treatment continued. With completion of treatment on the 6th day, the patient was discharged from the intensive care unit.

DISCUSSION

Anaphylactic reactions occurring during surgery may cause many signs and symptoms. Redness, urticaria and edema are common, but these signs may be missed during surgery as the patient is covered. If the most commonly observed cardiovascular symptoms of hypotension and tachycardia are missed and treatment does not begin, rapidly severe arrhythmia and cardiovascular collapse may develop. Bronchospasm is less commonly observed, but may occur more frequently in asthmatic patients. The basic symptoms of patients under general anesthesia are hypotension, bronchospasm and urticaria [(6)]. A study performed in California reported that the incidence of anaphylaxis was five times higher in patients with asthma compared to those without asthma [(7)].

In cases with liver hydatid cyst, it has been reported that the cyst contents mixing with systemic circulation during surgery or the solutions used to kill the scolex may cause anaphylactic reactions [(8)]. During general anesthesia many different pharmacological agents that may cause anaphylaxis or anaphylactoid reactions are used [(9)].

In children the epinephrine dose is 0.01 mg/kg with a maximum dose of 0.3 mg. Due to the lethal arrhythmia risk of adrenalin infusion, it should be administered with hemodynamic monitoring [(10)]. For in-hospital cardiac arrest (IHCA) in children, resuscitation applications together with increasing the adrenalin dose at intervals have led to an increase in survival and hospital discharge rates. In this situation the increasing adrenalin dose interval is associated with increased survival and hospital discharge rates [(11)].

In our case we did not consider the reaction was due to the solutions or anesthetic medications until 90 minutes had passed since the start of general

anesthesia and the reaction developed 30 minutes after infusion of 3% NaCl was used to kill the scolices in the the large cyst. Due to the dramatic progression of anaphylaxis, clinical diagnosis was not easily made. Our case had a history of asthma and very severe bronchospasm. Urticaria, angioedema and redness did not develop so other diagnoses were considered. With the fall in end-tidal carbon dioxide pulmonary embolism was considered with uncertain hypotension and initial sudden increase in heart rate linked to hemorrhage. The surgeons only stated that the patient wasbleeding. When the patient went into arrest, the surgical team stated the cyst had ruptured close to the damaged hepatic vein. We administered an unusually high dose of 0.2 mg/kg ephinephrine to the patient and received a response.

In conclusion, early diagnosis and treatment of anaphylaxis occurring during surgery is very important to reduce mortality and morbidity rates in patients. It should be remembered that patients operated for hydatid cyst may develop anaphylaxis and that very severe bronchospasm may cause anaphylactic shock. We believe that being prepared for this situation will dramatically reduce mortality and morbidity rates.

REFERENCES

1. Esme H, Şahin DA. Tretment of Poumonary Hydatıd Cyst: Review. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2007;27(6):870-5.
2. Çelik M, Şenol C, Keles M, et al. surgical treatment of pulmonary hydatid disease in children: report of 122 cases. J Pediatr Surg. 2000;35:1710-3.
3. González-Pérez A, Aponte Z, Vidaurre CF, Rodríguez LA. Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: a United Kingdom database review. J Allergy Clin Immunol. 2010;125:1098-104. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.02.009
4. Li Y, Zheng H, Cao X, Liu Z, Chen L. Demographic and clinical characteristics of patients with anaphylactic shock after surgery for cystic echinococcosis. Am J Trop Med Hyg. 2011;85:452-5. https://doi.org/10.4269/ajtmh.2011.10-0448
5. Karaman Ö, Köse S. Anafilaksi. Klinik Pediatri, 2003;2(3);89-97.
6. İnal MT, Memiş D, Akın F, Sezer A. Allergic reaction during hydatid cyst operation: Case report. Trakya Univ Tip Fak Derg. 2008;25(3):238-40.
7. Iribarren C, Tolstykh IV, Miller MK, Eisner MD. Asthma and the prospective risk of anaphylactic shock and other allergy diagnoses in a large integrated healthcare delivery system. Ann Allergy Asthma Immunol. 2010;104:371-7. https://doi.org/10.1016/j.anai.2010.03.004
8. Taşpınar V, Erdem D, Erk G, Baydar M, Göğüş N. Intraoperative anaphylaxis caused by a hydatid cyst. Case report. Turkiye Klinikleri J Anest Reanim. 2004;2(1):36-40.
9. Li Y, Zheng H, Cao X, Liu Z, Chen L. Demographic and clinical characteristics of patients with anaphylactic shock after surgery for cystic echinococcosis. Am J Trop Med Hyg. 2011;85:452-5. https://doi.org/10.4269/ajtmh.2011.10-0448
10. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. J Allergy Clin Immunol. 2010;126(3):477-80. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.06.022
11. Hoyme DB, Patel SS, Samson RA, Raymond TT, Nadkarni VM, Gaies MG. American Heart Association Get With the Guidelines–Resuscitation Investigators. (2017). Epinephrine Dosing Interval and Survival Outcomes During Pediatric In-Hospital Cardiac Arrest. Resuscitation. https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.05.023

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2019;9(1):67-70
doi:10.5222/buchd.2019.02411

Göz Kapağı Tutulumu Olan Liken Planuslu Bir Çocuk Olgu

A Child Patient with Eyelid Involvement of Liken Planus

Gülhan Gürel
Sevinç Şahin
Betül Aytekin
Emine Çölgeçen

ÖZ

Liken planus (LP), ilk kez 1869'da Erasmus Wilson tarafından tanımlanmış olup, cilt ve mukozaları etkileyen etiyolojisi bilinmeyen, pruritik bir dermatozdur. El bileği ve bacakların fleksor yüzü ile oral ve genital mukoz membranlarda yerleşen, mor renkli, kepekli, tepesi düz, poligonal papüler lezyonlarla karakterizedir. LP, çocuklarda nadirdir, toplam olguların yalnızca %1-4'ünü oluşturmaktadır. Göz kapağının tutulumu, inflamatuvar bir hastalık olan LP'un çok az bildirilen bir bulgusudur. Burada, 9 yaşında LP tanısı konulan çocuk hasta göz kapağı gibi çok nadir bildirilmiş lokalizasyonda tutulumu olduğundan sunulmaktadır.

Anahtar kelimeler: *liken planus, çocuk, göz kapağı*

ABSTRACT

Lichen planus (LP) which was firstly defined by Erasmus Wilson in 1869, is a pruritic dermatosis with unknown etiology affecting skin and mucosa. It is characterized with purple, scaly, flat polygonal papular lesions placed on flexor surface of wrist and legs and oral and genital mucous membranes. LP is rarely seen in children and constitutes only 1-4% of total cases. Eyelid involvement is rarely reported finding of LP which is an inflammatory disease. Herein, a 9-year-old child with LP is presented with very rarely reported involvement of eyelids.

Keywords: *liken planus, child, eyelid*

Alındığı tarih: 03.05.2018
Kabul tarihi: 02.08.2018
Online Yayın tarihi: 14.03.2019

Gülhan Gürel
Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatololoji Anabilim Dalı
Yozgat, Türkiye
gulhanozturkgurel@hotmail.com
ORCİD: 0000-0001-5716-8750

S. Şahin 0000-0002-9409-8138
B. Aytekin 0000-0002-2120-6855
Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Patoloji Anabilim Dalı,
Yozgat, Türkiye

E. Çölgeçen 0000-0001-9651-6068
Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dermatoloji Anabilim Dalı,
Yozgat, Türkiye

Bu makale, 25-28 Nisan 2018 tarihleri arasında Kayseri'de düzenlenen 8. Prof. Dr. Ümit Ukşal Ulusal Pediatrik Dermatoloji Günleri'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Liken planus (LP), ilk kez 1869'da Erasmus Wilson tarafından tanımlanmış olup, cilt ve mukozaları etkileyen etiyolojisi bilinmeyen, pruritik bir dermatozdur. El bileği ve bacakların fleksor yüzü ile oral ve genital mukoz membranlarda yerleşen, mor renkli, kepekli, tepesi düz, poligonal papüler lezyonlarla karakterizedir [1]. Yetişkinlerde görülme oranı %0,1 ila %1,2 arasında değişir ve hastaların 2/3'si 30-60 yaş arasındadır. LP, çocuklarda nadirdir, toplam olguların yalnızca %1-4'ünü oluşturmaktadır [2]. Literatürde göz kapağı tutulumu ile seyreden az sayıda liken planus olgusu bulunmaktadır [3]. Burada, 9 yaşında liken planus tanısı konulan çocuk hasta göz kapağı gibi çok nadir bildirilmiş lokalizasyonda tutulumu olduğundan sunulmaktadır.

OLGU

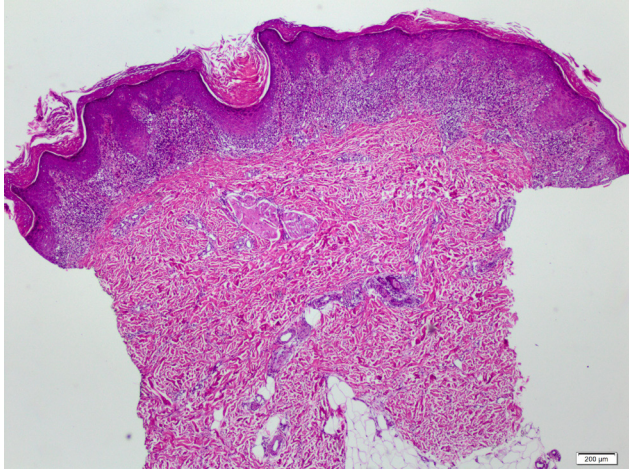
Dokuz yaşında erkek hasta vücutta yaklaşık 6 aydır devam eden hafif kaşıntılı mor renkli döküntü yakınması ile polikliniğimize ailesi tarafından getirildi. Hastanın özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu.

© Telif hakkı İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne aittir. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır.
Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.
© Copyright İzmir Dr. Behçet Uz Children's Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing.
Licenced by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

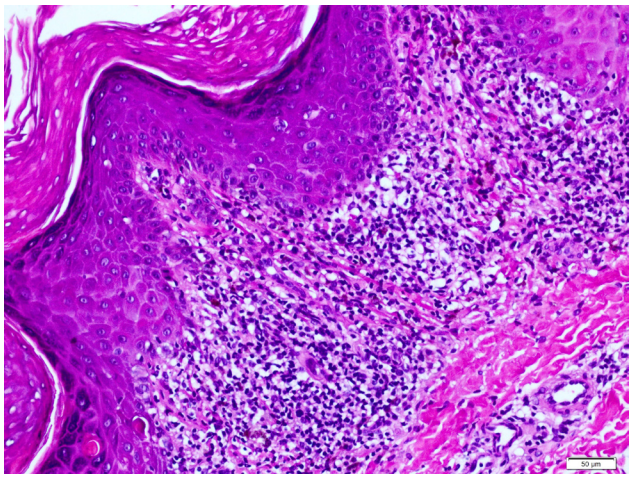
Resim 1A, B, C. Gövde ve ekstremitelerde dağınık olarak yerleşmiş morumsu, üzeri beyaz çizgilenmeler gösteren papül ve plaklar, bilateral üst göz kapağında ve alt dudakta morumsu ince plak lezyonları, sağ el 4. ve sol el 1. tırnakta dikey çizgilenmeler.

Lezyonlar çıkmadan önce aşılanma ve ilaç kullanım öyküsü mevcut değildi. Fizik muayenesinde özellik yoktu. Dermatolojik muayenesinde gövde ve ekstremitelerde dağınık olarak yerleşmiş morumsu, üzeri beyaz çizgilenmeler gösteren papül ve plaklar, bilateral üst göz kapağında ve alt dudakta morumsu ince plak lezyonları, sağ el 4. ve sol el 1. tırnakta dikey çizgilenmeler mevcuttu (Resim 1A, 1B, 1C). Hastanın tam kan sayımı, biyokimyası ve idrar analizi normaldi. Hepatit markerları negatifti. Gövdedeki lezyondan punch biyopsi yapıldı. Işık mikroskobik incelemede keratin tabakasında kompakt ortokeratoz gözlendi (Resim 2, 3). Epidermiste kama şeklinde hipergranüloz, seyrek apoptotik keratinositler, rete uçlarında testere dişi görünümünde düzensizlik ve hafif vakuolar değişiklik saptandı (Resim 2, 3). Dermoepidermal bileşkede band şeklinde lenfositik infiltrasyon ve yoğun melanin inkontinansı izlendi (Resim 2, 3).

Hastaya mevcut klinik ve histopatolojik özellikler ile liken planus tanısı konuldu. Yirmi dört mg/gün oral metilprednisolone ve topikal klobetasol propionate tedavisi başlandı. İki hafta sonra lezyonlarda kısmi gerileme saptandığından steroid dozu azaltıldı. Steroid düşme şemasında iken, asitretin 10 mg/gün olacak şekilde mevcut tedaviye eklendi. İki ay içinde sistemik steroid tedavisi kesildi. Asitretin 10 mg/gün olacak şekilde tedavisi devam etmektedir. Hasta halen takibimizdedir.



Resim 2. Keratin tabakasında kompakt ortokeratoz, epidermiste kama şeklinde hipergranüloz, seyrek apoptotik keratinositler, rete uçlarında testere dişi görünümünde düzensizlik, hafif vakuolar değişiklik ve dermoepidermal bileşkede band şeklinde lenfositik infiltrasyon içeren lezyonun ışık mikroskobik fotoğrafı, (Hematoksilin-eozin boyası, orijinal büyütme X40).



Resim 3. Lezyonun büyük büyütmeden ışık mikroskobik görünümü, (Hematoksilin-eozin boyası, orijinal büyütme X200).

TARTIŞMA

Çocuklarda LP prevalansına ilişkin epidemiyolojik veriler kısıtlı sayıda olmakla beraber LP'un çocuklarda yetişkinlerden daha yaygın ve şiddetli olduğu düşünülmektedir [4,5]. Çocukluk çağı LP'un başlangıç yaşı daha çok 6-8 olmakla birlikte, 8 ay ile 12 yaş arasında görülebilmektedir [1]. Olgumuzun başlangıç yaşı ise 9 idi. Literatürde çocuk hastalar ile yapılan serilere bakıldığında LP'un klasik, erüptif ve hipertrofik tiplerinin daha sık görüldüğü saptanmıştır [2,4,5]. Tırnak tutulumu erişkin LP hastalarının %1-10'unda görülürken, çocuklarda daha nadir olarak görülmektedir. Daha önceki çalışmaların çoğunda çocuk LP'lu hastalarda %2,6 ile %9 arasında değişen oranlarda tırnak tutulumu saptanmıştır [4-6]. Olgumuzda sağ el 4. ve sol el 1. tırnakta dikey çizgilenmeler mevcuttu. Çocukluk çağı LP'unda deri ve mukozanın birlikte tutulumu %12-36 oranında bildirilmiştir [1,7]. Olgumuzun bukkal mukozada lezyonu yoktu fakat alt dudakta morumsu ince plak lezyonları mevcuttu.

Göz kapağının tutulumu, inflamatuvar bir hastalık olan LP'un çok az bildirilen bir bulgusudur [3]. Literatürde daha çok olgu sunumları şeklinde bildirimlere rastlanmaktadır. Itin ve ark. [8], literatürü gözden geçirdiklerinde göz kapaklarında LP lezyonları olan 10 olguya rastlamışlar ve bu hastaların tümü yetişkin yaş grubundaymış. Verma 2006 yılında, izole göz kapağı tutulumu olan LP'lu 68 yaşında bir olgu bildirmiştir [9]. Huang ve ark. [3] 2017 yılında göz kapağında LP'u olan 29 yaşında erişkin bir hasta bildirmişler ve literatürde 20'den az olgu olduğunu saptamışlardır. Göz kapağı tutulumu ile giden LP olgularının çok daha az bildirildiği sonucuna varmışlardır. Pediatrik popülasyonda göz kapaklarında LP lezyonları çok nadir görülmektedir [2]. Handa ve ark.'nın [1] 87 çocuk LP hastasını retrospektif olarak incelediği çalışmasında, 3 hastada üst göz kapaklarında papüler morumsu LP lezyonlarına rastlamışlardır. Pandhi ve ark. da [2] 316 çocuk LP'lu hasta serisinde göz kapağı tutulumunu %1.3 olguda saptamışlardır. Tedavisi hâlen devam etmektedir.

Çocuklarda LP'un temel tedavi seçeneği güçlü veya orta derecede etkili topikal kortikosteroidlerdir [6,10]. Bunun dışında topikal takrolimus, sınırlı hastalıkta etkili bir tedavi alternatifi olabilir [11]. Daha yaygın hastalıkta sistemik steroidler, asitretin ve dapson tedavi seçenekleri arasında bulunmaktadır [12-14]. Olgumuzda sistemik ve lokal steroid tedavisi kullanılmış ve kısmi yanıt alınmıştır. Daha sonra sistemik steroid tedavisi kesilerek sistemik asitretin ile idame tedavisine geçilmiştir.

Bu pediatrik olguda, klasik LP lezyonlarına ilaveten nadir görülen tırnak bulguları ve çok daha nadir bildirilmiş olan göz kapağı tutulumu nedeniyle sunmayı uygun bulduk.

Çıkar Çatışması: Yok
Finansal Destek: Yok

KAYNAKLAR

1. Handa S, Sahoo B. Childhood lichen planus: a study of 87 cases. Int J Dermatol. 2002;41(7):423-7. https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2002.01522.x
2. Pandhi D, Singal A, Bhattacharya SN. Lichen planus in childhood: a series of 316 patients. Pediatr Dermatol. 2014;31(1):59-67. https://doi.org/10.1111/pde.12155
3. Huang YY, Wang CM, Potenziani S, Hsu S. Lichen planus of the eyelids: a case report and review of the literature. Dermatol Online J. 2017;23(2).
4. Kanwar AJ, De D. Lichen planus in childhood: report of 100 cases. Clin Exp Dermatol. 2010;35:257-62. https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2009.03613.x
5. Walton KE, Bowers EV, Drolet BA, Holland KE. Childhood lichen planus: demographics of a U.S. population Pediatr Dermatol. 2010;27:34-8. https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2009.01072.x
6. Kanwar AJ, De D. Lichen planus in children. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2010;76:366-72. https://doi.org/10.4103/0378-6323.66581
7. Sharma R, Maheswari V. Childhood lichen planus: A report of fifty cases. Pediatr Dermatol. 1999;16:345-8. https://doi.org/10.1046/j.1525-1470.1999.00074.x
8. Itin PH, Buechner SA, Rufli T. Lichen planus of the eyelids. Dermatology. 1995;191:350-1. https://doi.org/10.1159/000246599
9. Verma SB. Lichen planus affecting eyelid alone: a rare entity. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2006;72(5):398. https://doi.org/10.4103/0378-6323.27771
10. Lehman JS, Tollefson MM, Gibson LE. Lichen planus. Int J Dermatol. 2009;48:682-94. https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2009.04062.x
11. Fortina AB, Giulioni E, Tonin E. Topical tacrolimus in the treatment of lichen planus in a child. Pediatr Dermatol. 2008;25:570-1. https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2008.00736.x
12. Asch S, Goldenberg G. Systemic treatment of cutaneous lichen planus: an update. Cutis. 2011;87:129-34.
13. Brockow L, Abeck D, Haupt G, Ring J . Exanthematous lichen planus in a child-response to acitretin. Br J Dermatol. 1997;136:287-9. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1997.tb14918.x
14. Cohen DM, Ben-Amitai D, Feinmesser M, Zvulunov A. Childhood lichen planus pemphigoides: a case report and review of literature. Pediatr Dermatol. 2009;26:569-74. https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2009.00988.x

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2019;9(1):71-74
doi:10.5222/buchd.2019.87004

Olgu Sunumu / *Case Report*

Diagnosing an 11-Year-Old Girl with Narcolepsy in a Child Psychiatry Unit: A Case Presentation

Özlem Önen
Ayşe Kutlu
Handan Özek Erkuran

Bir Çocuk Psikiyatri Biriminde 11 Yaşında Bir Kız Ön Ergene Narkolepsi Tanısı Koymak: Olgu Sunumu

ABSTRACT

Narcolepsy is a chronic disorder that might cause severe morbidity and functional deterioration with a wide range of complicated symptoms and without any clearly identified etiology. The condition is even more difficult to diagnose in children as clinical picture and clusters of symptoms that vary extremely. With this report, we aimed to present, and discuss an 11-year-old case diagnosed with narcolepsy in a child psychiatry unit along with relevant literature. Psychiatric assessment of the case that applied to our child psychiatry unit was carried out by using Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition (DSM-5) criteria. Detailed clinical examination, neurological tests and imaging modalities as well as polysomnography were performed. The case was diagnosed,and followed up as having narcolepsy after completion of processes of evaluation, and differential diagnosis. She demonstrated clinical improvement with a combined treatment regimen of methylphenydate-OROS and behavioral therapy for sleep pattern and hygiene. She is still being followed up in our unit. Since narcolepsy is a rarely seen condition encountered in child psychiatry settings and symptoms might mimic other neurological and psychiatric conditions, its earlier recognition is a remote possibility. Therefore, we believe that we, as child psychiatrists, need to bear this disorder in our minds for differential diagnosis. Since current treatment options mainly target visible symptoms, developing novel treatment strategies directed towards underlying etiology will carry importance. In that sense, we believe that increasing the number of case studies and clinical researches in this understudied field of child psychiatry shall contribute greatly to more improved understanding of the disorder.

Keywords: *Narcolepsy, child psychiatry, preadolescent, diagnosis, treatment*

ÖZ

Narkolepsi bir dizi karmaşık belirtiler gösteren, etiyolojisinin henüz tanımlanmamış olduğu, şiddetli morbidite ve işlev kaybı yaratabilen kronik bir bozukluktur. Narkolepsinin çocukluk döneminde tanınması fazlasıyla değişkenlik gösteren belirti kümeleri nedeni ile daha da zor olabilmektedir. Bu olgu sunumunda, çocuk psikiyatrisi birimine başvuran 11 yaşındaki bir kız olguda narkolepsinin tanılanma ve izlem sürecinin ilgili makale eşliğinde tartışılarak sunulması amaçlanmıştır. Çocuk psikiyatrisi birimimize başvuran olgunun psikiyatrik değerlendirmesi Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı-5. baskı (DSM-5) kriterleri temel alınarak yapılmıştır. Detaylı klinik muayene, nörolojik değerlendirme ile görüntüleme teknikleri yanı sıra polisomnografi uygulanmıştır. Olgu değerlendirme ve ayırıcı tanı süreçleri tamamlandıktan sonra narkolepsi tanısı ile izleme alınmış ve metilfenidat-OROS ile uyku paterni ve hijyenine yönelik davranışsal teknikleri içeren combine tedavi ile klinik iyileşme göstermiştir. Olgu hala tarafımızca izlenmektedir. Nadir görülen bir bozukluk olan narkolepsinin çocuk psikiyatri pratiğinde daha da az görülmesi ve belirtilerin diğer nörolojik ve psikiyatrik durumları taklit edebilmesi bozukluğun erken dönemlerde tanınma olasılığını düşürmektedir. Bu nedenle çocuk psikiyatristleri olarak bizlerin bu bozukluğu ayırıcı tanı süreçlerinde aklımızda tutmamız gerektiğini düşünmekteyiz. Güncel tedavi seçeneklerinin genel olarak ortaya çıkan belirtileri düzeltmeyi hedeflediği düşünüldüğünde altta yatan nedene yönelik yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi önemli olacaktır. Bu nedenle çocuk psikiyatrisi pratiğinde fazla çalışılmamış olan bu alandaki olgu sunumları ile klinik çalışmaların sayısını artırmanın klinisyenlerce bozukluğun daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunacağına inanmaktayız.

Anahtar kelimeler: *Narkolepsi, çocuk psikiyatrisi, ön ergen, tanı, tedavi*

Alındığı tarih: 24.12.2017
Kabul tarihi: 10.04.2018
Online Yayın tarihi: 14.03.2019

Handan Özek Erkuran
İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Psikiyatrisi Kliniği, İzmir, Türkiye
handanozek@yahoo.com
ORCİD: 0000-0003-3775-0211

Ö. Önen 0000-0002-3633-741X
A. Kutlu 0000-0001-9359-6162
İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Psikiyatrisi Kliniği, İzmir, Türkiye

**21. Ulusal Ergen Günleri'nde sözel bildiri olarak sunulmuştur 2016, Denizli, Türkiye*

© Telif hakkı İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne aittir. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır.
Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.
© Copyright İzmir Dr. Behçet Uz Children's Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing.
Licenced by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

INTRODUCTION

Narcolepsy is a chronic sleep disorder that causes significant functional deterioration. Four core clinical features are excessive daytime sleepiness with irresistible sleep episodes, cataplexy, hypnogogic or hypnopompic hallucinations and sleep paralysis [1]. Hypersomnia and irresistible sleep episodes are generally the most important baseline features [2]. Symptoms differ widely and it is reported that only 10% of the patients present with all four core features [3]. Though differences occur between countries and ethnic groups, reported prevalence is between 0.03% and 0,1 [4]. There is no clear and concise information regarding prevalence of narcolepsy in childhood. In a review where 97 narcoleptic children were assessed, median age at diagnosis was 9 years, while 8% of the patients were 5 years old or younger [5].

Among diagnostic criteria, excessive daytime sleepiness defined as irresistible episodes of sleep is mainly seen in certain times of the day and differs in each patient. Mainly, these episodes last 10-20 minutes and generally they are relaxing. These episodes might suddenly emerge in inappropriate circumstances. While symptoms might emerge as described in adults, excessive daytime sleepiness in very young children might easily be left unrecognized by health professionals and even parents [6].

Cataplexy is the most specific symptom of narcolepsy, seen in 60-90% of the patients. Cataplexy is defined as transient loss of muscle tonus, generally induced by an emotional stimulus [2]. Various clinical presentations have been defined; ranging from mild forms with the individual feeling the need to sit down to sudden collapse. Most cataplectic episodes last less than a minute and their frequency varies greatly, from a couple of times in a year to many times within a day [7]. Cataplexy might mimic syncope, psychogenic or atonic seizures [8]. It would be important to differentiate this condition from clinical presentation of seizures, especially in children [9]. In 30-50% of the cases with childhood narcolepsy, cataplexy does not accompany the course of the disease [10] while in some, the phenomenon might emerge even 10 years after the diagnosis [11]. Hypnogogic and hypnopompic hallucinations are among core clinical features and seen in approximately 60% of the cases [2]. Another significant aspect of narcolepsy is sleep paralysis that mainly occurs while falling asleep or waking up. Patients experience severe anxiety since they are unable to move at all. The phenomenon lasts for seconds to minutes and typically resolves spontaneously or when another person warns the affected individual [2,7].

Researches that focus on etiology are increasing in number . Among these, most replicated one is low levels of hypocretine in cerebrospinal fluid (CSF) of patients with narcolepsy [12]. Hypocretine is a stimulant peptide released from posterior and lateral parts of hypothalamus [13]. Nishino et al. [14] have reported that there was a deficiency of hypocretine peptides and a functional disruption of posterior hypothalamus which is responsible for staying awake. However, as hypocretine needs to be measured in CSF, this method has found limited grounds within diagnostic procedures in clinical practice. Increasing number of researches regarding possible underlying genetic and immunological mechanisms are being conducted.

With this paper, we aimed to present an 11-year-old girl that has applied to a child psychiatry unit due to excessive daytime sleepiness and fatigue and diagnosed with narcolepsy following clinical examination and tests, along with relevant literature information.

CASE

An 11-year-old girl applied to our unit due to falling asleep frequently during daytime, feeling tired and being unable to concentrate at school. Her complaints had started 2 years ago, and significantly increased within the previous 3-4 months and severely affected her daily functioning. She slept 3-4 times during the day, duration of each sleep episode changed between 15-20 minutes to maximum 4 hours. She started waking up at least once in the night. She started having cataplectic episodes that lasted 15-20 seconds on the street while walking which she described as “losing her balance and sense of muscular discharge”. Emotional stressors did not always seem to trigger these episodes. However

hypnogogic hallucinations accompanied clinical course at once, but decreased in number later on.

Her medical and developmental history did not reveal any clues. She was the first of three children and family members did not have any physical or psychiatric disorders. Her physical examination was normal. Her laboratory blood tests (complete blood count, liver and kidney function tests, serum electrolyte levels, urine analysis, thyroid hormone tests, vitamin B12 and folic acid levels), electroencephalography (EEG) and brain magnetic resonance imaging (MRI) results were within normal limits. As clinical assessment indicated narcolepsy among diagnostic possibilities, polysomnography (PSG), and Multiple Sleep Latency Test (MSLT) were performed which revealed short Rapid Eye Movement-Phase (REM) latency resulting in a pattern of 5/5 early sleep-onset REM (So-REM). Following all procedures, diagnosis was finalized and her treatment was planned.

She was initially started on short-acting form of MPH, twice a day. Upon adjusting its dosage, we switched to long-acting form of methylphenidate (MPH-OROS). She was also started on a behavioral therapy program that included controlled short naps twice a day, improving sleep hygiene and stress relief. With this treatment regimen, her daytime sleepiness as well as number of sleep episodes decreased and her concentration was better. In turn, she was more engaged in schoolwork and leisure activities, that positively effected her peer interactions. She is still being followed up, with a plan to carry out further genetic and immunological assessments that would hopefully provide more insight and contribute to our current understanding of the phenomenon.

DISCUSSION

Data from literature suggest that school-aged narcoleptic children experience longer sleep episodes compared to adults; whereas contrary to adults these episodes are rarely described as relaxing [15]. Our case also experienced longer sleep episodes, sometimes up to 4 hours a day; however she did not wake up feeling relaxed and rejuvenated, similar to other reports in the literature. Another significant feature of narcolepsy, fragmented night sleep, frequently being mentioned in relevant literature [2] was also observed in our case.

Cataplexy was defined in detail with DSM-5, published in 2013. With novel criteria cataplexy was defined as " a condition in children or in individuals within six months of narcolepsy onset, involuntary grimacing or jaw-opening with tongue thrusting, or hypotonia", in the absence of clear emotional triggers." [16]. Our case had identified her cataplectic condition as a sudden sense of muscular discharge during walking or daily activities that lasted for a couple of minutes, not always emerging upon stimulus by an emotional trigger. Regarding four core symptoms, hypnogogic hallucinations diminished through clinical course while sleep paralysis was never described.

Regarding PSG assessment in childhood, duration of REM sleep latency needs to be under 8 minutes and so-REM (REM phase being observed within first 10 minutes of sleep) in two or more studies of MSLT need to be observed for diagnosis [11]. Presence of other symptoms does not establish the diagnosis. Indeed, sometimes excessive daytime sleepiness might be the only clinical feature indicating potential diagnosis of an early onset narcolepsy in children making it much more difficult to recognize the phenomenon. Luckily, our case presented with cataplectic episodes along with excessive daytime sleepiness, hypnogogic hallucinations and fragmented sleep; therefore, we were able to detect and identify these symptoms so as to start a set of diagnostic procedures for narcolepsy.

As researches directed towards identifying etiology of narcolepsy continue, current treatment options aim symptomatic improvement. Methylphenidate and modafinil are the two most commonly used agents for controlling excessive daytime sleepiness and sleep episodes. Both drugs act through mediating dopamine. Modafinil is less commonly chosen for children and used even less due to reported scarce, however serious side effects such as Steven-Johnson syndrome, suicide attempts and psychosis [17]. Sodium oxybate is a novel agent that has recently started being used; however due to severe and multiple side effects ranging from nausea to delirium

and potential risk of misuse as it causes euphoria in higher doses, its use has not been widely suggested, especially in children [18,19]. Tricyclic antidepressants (TCAs) and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) are also well known to have positive effect on cataplexy [18,19]. Increased daytime sleepiness, orthostatic hypotension, weight gain, loss of appetite, diarrhea, dry mouth are among identified side effects of TCA and relative increase in the risk of status epilepticus following abrupt cessation of the drug as well [18,19]. Behavioral techniques as inducing controlled short naps once or twice during the day that last less than 30 minutes to prevent entering deep slow-wave sleep have been reported to yield positive outcomes as well [20,21]. Our case also benefited from combination of behavioral therapy and stimulant medication.

CONCLUSION

As narcolepsy is a less common condition encountered in child psychiatry settings and symptoms might mimic other neurological and psychiatric conditions, which in turn, decreases the odds for the recognition of early onset disease, we believe that we, as child psychiatrists, need to bear this disorder in our minds for differential diagnosis. Since current treatment options mainly target visible symptoms, developing novel treatment strategies directed towards underlying etiology will convey importance. In that sense, we believe that increasing the number of case studies and clinical researches in this understudied field of child psychiatry will contribute greatly to a better understanding of the disorder.

REFERENCES

1. American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders, Diagnostic and Coding Manual. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
2. Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. Lancet. 2007;369:499-511. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60237-2
3. Morrish E, King MA, Smith IE, Shneerson JM. Factors associated with a delay in the diagnosis of narcolepsy. Sleep Med. 2004;5:37-41. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2003.06.002
4. Turgut N. Narkolepsi-katapleksi sendromu. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2003;20:47-53.
5. Challamel MJ, Mazzola ME, Nevsimalova S, Cannard C, Louis J, Revol M. Narcolepsy in children. Sleep. 1994;17(Suppl. 8):17-20. https://doi.org/10.1093/sleep/17.suppl_8.S17
6. Guilleminault C, Pelayo R. Narcolepsy in prepubertal children. Ann Neurol. 1998;43:35-42. https://doi.org/10.1002/ana.410430125
7. Burgess CR, Scammell TE. Narcolepsy: neural mechanisms of sleepiness and cataplexy. J Neurosci. 2012;32:12305-11. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2630-12.2012
8. Yilmaz K, Uyar M, Adaletli H, Kilincaslan A. Diagnostic pitfalls in children with sleep disorders: two cases with hypersomnia. Acta Paediatr. 2008;97:1749-51. https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.00991.x
9. Şenel GB, Karadeniz D. A Case Report of Narcolepsy with Partial Cataplexy Misdiagnosed as Epilepsy. Journal of Turkish Sleep Medicine. 2015;1:22-4. https://doi.org/10.4274/jtsm.02.006
10. Kotagal S. Narcolepsy in children. Semin Pediatr Neurol. 1996;3:36-43. https://doi.org/10.1016/S1071-9091(96)80027-1
11. Nevsimalova S. Narcolepsy in childhood. Sleep Med Rev. 2009;13:169-80. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2008.04.007
12. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Nevsimalova S, Lammers GJ, Vankova J, Mignot E. Low cerebrospinal fluid hypocretin (Orexin) and altered energy homeostasis in humannarcolepsy. Ann Neurol. 2001;50:381-8. https://doi.org/10.1002/ana.1130
13. De Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao XB, Foye PE, Danielson PE, Frankel WN. The hypocretins: hypothalamus specific peptides with neuroexcitatory activity. Proc Natl Acad Sci USA. 1998;95:322-327. https://doi.org/10.1073/pnas.95.1.322
14. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. Lancet. 2000;355:39-40. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)05582-8
15. Nevsimalova S, Pretl M, Vankova J. Narcolepsy in children and adolescents. In: Evrard P, Richelme C, Tardieu M (eds.) 3rd EPNSCongress. Bologna:Monduzzi; p73-77; 1999.
16. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. (DSM-5).Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
17. Lavault S, Dauvilliers Y, Drouot X, Leu-Semenescu S, Golmard JL, Lecendreux M, Arnulf I. Benefit and risk of modafinil in idiopathic hypersomnia vs. narcolepsy with cataplexy. Sleep Med. 2011;12:550-6. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2011.03.010
18. Didato G, Nobili L. Treatment of narcolepsy. Expert Rev Neurother. 2009;9:897-910. https://doi.org/10.1586/ern.09.29
19. De la Herrán-Arita AK, García-García F. Current and emerging options for the drug treatment of narcolepsy. Drugs. 2013;73:1771-81. https://doi.org/10.1007/s40265-013-0127-y
20. Billiard M, Bassetti C, Dauvilliers Y, Dolenc-Groselj L, Lammers GJ, Mayer G, Sonka K. EFNS guidelines on management of narcolepsy. Eur J Neurol. 2006;13:1035-48. https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01473.x
21. Billiard M. Narcolepsy: Current treatment options and future approaches. Neuropsychiatr Dis Treat. 2008;4:557-66.

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2019;9(1):75-78
doi:10.5222/buchd.2019.22032

A Rare Cause of Abdominal Pain and Fever of Unknown Origin: Takayasu Arteritis

Nadir Görülen Karın Ağrısı ve Nedeni Bilinmeyen Ateş Sebebi: Takayasu Arteriti

Özlem Üzüm
Muhammed Ali Kanık
Kader Vardı
Yeliz Pekçevik
Kayı Eliaçık
Belde Kasap Demir

ABSTRACT

Fever of unknown origin has three most common etiologic categories in children including infectious diseases, connective tissue diseases, and neoplasms. Takayasu arteritis is a chronic vasculitis involving the large vessels, which generally presents with clinical features of vascular sequelae such as abdominal pain, hypertension, headaches and fever. In this article, we are presenting a 11 year-old girl admitted with fever lasting for one month and abdominal pain. Her physical examination and biochemical parameters were all within normal limits except for fever, abdominal pain and elevated acute phase reactant. Exclusion of infectious diseases, neoplasms and juvenile idiopatic arthritis, systemic lupus erythematosus; and demonstration of increased wall thickness in superior mesenteric artery and bilateral carotid arteries, established the diagnosis of Takayasu arteritis. It has been emphasized that fever of unknown origin and abdominal pain are atypical clinical manifestations of Takayasu arteritis, and early imaging including carotid Doppler ultrasonography may aid in the establishment of diagnosis of Takayasu arteritis in children.

Keywords: *Abdominal pain, Doppler ultrasonography, fever of unknown origin, Takayasu arteritis*

ÖZ

Nedeni bilinmeyen ateşin, çocuklarda en yaygın üç nedeni; enfeksiyöz hastalıklar, bağ dokusu hastalıkları ve malignitelerdir. Takayasu arteriti genellikle abdominal ağrı, hipertansiyon, baş ağrısı ve ateş gibi vasküler sekellerin klinik özellikleri ile seyreden, kronik büyük damar vaskülitidir. Bu olguda, bir ay boyunca ateş ve karın ağrısı şikayeti olan 11 yaşında bir kız çocuğu sunulmuştur. Olgunun fizik muayene ve biyokimyasal parametreleri; ateş, karın ağrısı ve yüksek akut faz reaktanı dışında normal sınırlarda saptanmıştır. Enfeksiyöz hastalıklar, malignite ve juvenil idiyopatik artrit ile sistemik lupus eritematozusun dışlanması; süperior mezenterik arter ve bilateral karotis arterlerde artmış duvar kalınlığının gösterilmesi ile Takayasu arteriti tanısı konulmuştur. Bu olguda, nedeni bilinmeyen ateş ve abdominal ağrının Takayasu arteritinin atipik klinik belirtileri olduğu ve erken dönemde karotis doppler ultrasonografi gibi görüntüleme yöntemleri kullanmanın tanıya yardımcı olabileceği vurgulanmıştır.

Anahtar kelimeler: *Karın ağrısı, doppler ultrasonografi, nedeni bilinmeyen ateş, Takayasu arteriti*

Alındığı tarih: 06.07.2018
Kabul tarihi: 16.08.2018
Online Yayın tarihi: 14.03.2019

Belde Kasap Demir
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji ve
Romatoloji Bilim Dalı,
İzmir, Türkiye
beldekasap@gmail.com
ORCİD: 0000-0002-5456-3509

Ö. Üzüm 0000-0003-3297-7476
K. Vardı 0000-0002-9690-9045
K. Eliaçık 0000-0001-9529-9719
SBÜ Tepecik EAH,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
İzmir, Türkiye

M. A. Kanık 0000-0003-3304-0992
İzmir Katip Çelebi Üniv. Tıp Fak.
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları,
İzmir, Türkiye

Y. Pekçevik 0000-0003-1421-3376
SBÜ Tepecik EAH,
Radyoloji Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye

INTRODUCTION

Fever of unknown origin (FUO) is defined in children as fever >38.3°C (101°F) at least once per day for ≥8 days with no apparent diagnosis after initial outpatient or hospital evaluation that includes a detailed history, thorough physical examination, and initial laboratory assessment [1]. However, TA which presents with FUO is a rare presentation in children. In the literature, a four-year-old case with fever and decreased pulse rate diagnosed via computed tomography angiography and a seven-month-old girl with fever, irritability, high acute phase indices diagnosed with coronary artery, thoracic and abdominal aorta abnormalities mimicking Kawasaki disease have been reported as the etiological factors for FUO [6,7]. TA is a chronic vasculitis involving the large vessels. At diagnosis, ischemic symptoms are usually related to the affected vessels [2]. In this case report, we describe an 11-year-old girl diagnosed with TA in order to emphasize that this vasculitis should be considered in patients examined for FUO.

© Telif hakkı İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne aittir. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır.
Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.
© Copyright İzmir Dr. Behçet Uz Children's Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing.
Licenced by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

CASE REPORT

An 11-year-old girl presented with fever persisting for one month despite antibiotic treatment for 14 days and periumbilical pain for a week. She had lost 10 kilograms within the last two months.

On admission, her body weight percentile was under 3, while her height was between 25th and 50th percentiles. Her body temperature was 38,4°C and pulse rate was well palpated at regular rhythm on both arms. No bruit was audible on the neck, chest or abdomen and blood pressure was 115/75 mmHg (<95p/95p) in the right arm, 110/70 mmHg (<95p/95p) in the left arm. There was no pathologic finding in the systemic evaluation except the abdominal tenderness. All the biochemical examinations including immunoglobulin levels and complements were within normal limits. C-reactive protein was 14.9 mg/dL and erythrocyte sedimentation rate was 140 mm/h. Blood and urine cultures and viral serological tests for hepatitis B, C, Human immunodeficiency virus, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus all yielded negative results. To determine the cause of fever, chest X-ray, abdominal ultrasonography (US), echocardiography and ophthalmologic examination were performed, but all were unremarkable.. Autoimmune antibodies or tumor markers failed to reveal the cause of fever. No additional features were detected in peripheral smear or bone marrow examination. The patient's fever, abdominal pain and elevated acute phase reactants persisted for 14 days after admission. After exclusion of infectious diseases, malignancy, systemic lupus erythematosus (SLE) and systemic juvenile idiopathic arthritis (JIA), and the other types of vasculitis were considered in the differential diagnosis.

Because of abdominal pain and fever, branches of the abdominal aorta and renal arteries were evaluated with Doppler US to exclude polyarteritis nodosa. Thickening of vessel walls was observed in the proximal 4-5 cm segment of the superior mesenteric artery (SMA). Due to thickening of SMA walls in addition to fever and abdominal pain, carotid Doppler-US was performed on suspicion of TA. The carotid Doppler-US showed a thickening in the aorta and the left carotid artery wall. Whole-body magnetic resonance angiography was performed which showed diffuse thinning in the right main carotid artery, left main carotid artery and left internal carotid artery (Figure 1).

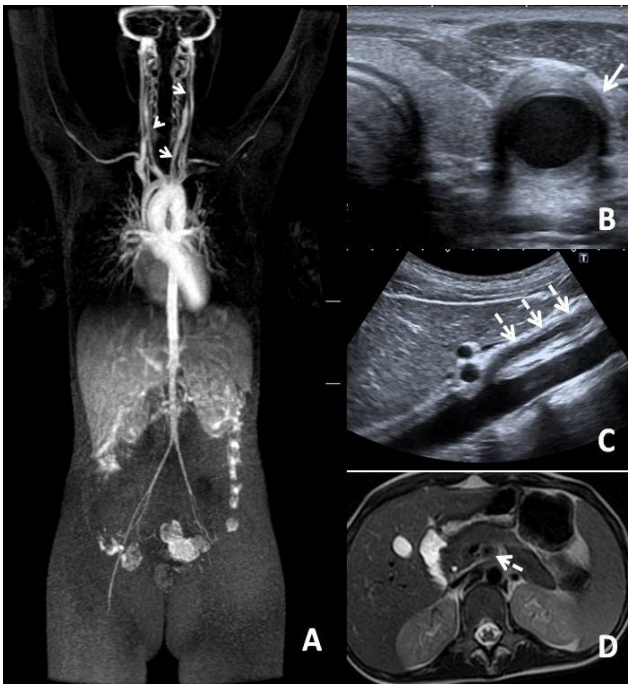


Figure 1. A) Whole-body MR angiography, diffuse thinning in the right main carotid artery (arrowhead), left main carotid artery and left internal carotid artery (arrows) is presented in maximum intensity projection image. B) Carotid ultrasonography shows left main carotid artery (arrow), C) Abdominal ultrasonography shows superior mesenteric artery (cut arrows) D) Abdomen MR shows diffuse thickening on T2-weighted axial section and superior mesenteric artery (cut arrow) wall.

The case was diagnosed with TA based on the findings of fever, abdominal pain, elevated levels of acute phase reactants, specific findings in Doppler-US and whole-body magnetic resonance angiography. Based on the angiographic findings, stent placement in SMA was discussed with interventional radiology team. They decided not to place a stent as the blood flow was normal. Corticosteroid and azathioprine treatments were initiated with acceptable response. As acute phase reactants began to rise while tapering corticosteroid dose, azathioprine was switched to methotrexate at a dose of 20 mg/m^2/week without any symptom and stable laboratory findings at 8th months of follow-up.

DISCUSSION

Collagen tissue diseases are seen in 9% of the cases with FUO and most frequently with JIA and SLE [3]. Takayasu arteritis is included in the etiology of FUO, which is more common in young women, and generally in the third and fourth decades of life [4,5].

Takayasu arteritis is a chronic, autoimmune, granulomatous, inflammatory disease of the aorta and its major branches at their origin. Diagnosis of TA is challenging in the early phase of the disease [2,5]. In review of the literature, one-third of the patients with TA present with clinical features of vascular sequelae rather than active vasculitis such as abdominal pain, hypertension, headaches, fever, weight loss and vomiting [5,8]. Abdominal pain may result from ischemia or vascular pain due to the local inflammation [9]. Superior mesenteric artery involvement in TA is rare in children and only a few studies have been reported. One of them was a 7 year-old girl, with type III TA, in whom involvement in the thoracic descending aorta, abdominal aorta and/or renal arteries without any involvement in the branches of the aortic arch was seen [10,11]. If stenosis is the cause of abdominal pain in the mesentery, recent studies have highlighted percutaneous angioplasty as an effective method to treat stenosis triggered by primary vasculitis [12]. However, angioplasty was not required in our case.

Diagnostic criteria of TA, were established at the EULAR/Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO)/PRES meeting in 20101 [13]. Mandatory criteria included angiographic abnormalities of the aorta and/or its branches, in addition to one of the following: pulse deficit or claudication, blood pressure discrepancy, bruits, hypertension, and increased acute phase reactants [14]. In our case, mandatory criteria were fulfilled in addition to high acute phase reactants. Doppler US was generally used in adult patients with TA and imagining of the common carotid and proximal subclavian arteries may show arterial wall thickening and luminal narrowing and may provide complementary information to magnetic resonance angiography about hemodynamics [15]. Our case suggested that carotid Doppler US may also be helpful in the diagnosis of children with TA.

In conclusion, TA should be kept in mind as a rare cause of FUO and associated abdominal pain may be related to the involvement of SMA. High index of suspicion is needed and early Doppler-US and angiographic examinations should be considered for TA in children with FUO even in the absence of typical findings of TA including pulselessness, hypertension, blood pressure discrepancy between four extremities.

REFERENCES

1. Chien YL, Huang FL, Huang CM, Chen PY. Clinical approach to fever of unknown origin in children. J Microbiol Immunol Infect. 2017;50:893-8. https://doi.org/10.1016/j.jmii.2015.08.007
2. Aypar E, Celebi-Tayfur A, Keser M, Odabaş D, Ozaltin F, Paksoy Y, et al. Takayasu arteritis in a 4-year-old girl: case report and brief overview of the pediatric literature. Turk J Pediatr. 2012;54:536-9.
3. Kierzkowska B, Lipinska J, Baranska D, İewiadomska-Jarosik K, Biernacka-Zielińska M, Stańczyk J, et al. Takayasu's arteritis mimicking Kawasaki disease in 7-month-old infant, successfully treated with glucocorticosteroids and intravenous immunoglobulins. Rheumatol Int. 2012;32:3655-9. https://doi.org/10.1007/s00296-010-1518-y
4. Melamed E, Rosner I, Aslan K, Angel D. Back pain as the presenting manifestation of Takayasu arteritis. Isr Med Assoc J. 2010;12:507-8.
5. Palazzi DL. Fever of unknown origin in children: Evaluation. Kaplan SL, Sundel R, Drutz JE(ed). Uptodate. Last updated 29.03.2017. https://www.uptodate.com/contents/Fever-of-unknown-origin-in-children: Evaluation (Last access 22.05.2018)
6. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K, Davin JC. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. Ann Rheum Dis. 2006;65:936-41. https://doi.org/10.1136/ard.2005.046300
7. Brunner J, Feldman BM, Tyrrell PN, Kuemmerle-Deschner JB, Zimmerhackl LB, Gassner I, et al. Takayasu arteritis in children and adolescents. Rheumatology 2010;49:1806-14. https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq167
8. Wu H, Xu L, Liu Y, Zou Y, Qin F, Song L, et al. Clinical Manifestations and Longterm Outcome for Patients with Takayasu. J Rheumatol. 2014;41:2439-46. https://doi.org/10.3899/jrheum.140664
9. Sase Y, Morita Y, Sakuta T, Satoh M, Sasaki T, Kashihara N. Abdominal pain as the initial presentation of Takayasu arteritid. Mod Rheumatol. 2008;18:496-8. https://doi.org/10.3109/s10165-008-0075-7
10. Mendiola Ramírez K, Portillo Rivera AC, Galicia Reyes A, García Montes JA, Maldonado Velázquez Mdel R, Faugier Fuentes E. Type III Takayasu's arteritis in a pediatric patient. Case report and review of the literature. Reumatología Clínica 2012;8:216-9. https://doi.org/10.1016/j.reuma.2011.11.008

11. Lacombe M. Renal and aortic involvement in Takayasu's disease. Bull Acad Natl Med. 2007;191:549-66.
12. Barros de Lima LY, Christopoulos GB, Braga VM, Nemézio ME, Souza AP, Rêgo AC. Treatment of mesenteric angina in patients with Takayasu's arteritis. Rev Bras Reumatol. 2011;51:188-95.
13. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloğlu A, Herlin T, Brik R, et al. (2010) EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonleinpurpura, childhood polyarteritisnodosa, childhood Wegener's granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Part II: final classification criteria. Ann Rheum Dis. 2010; 69:798-806. https://doi.org/10.1136/ard.2009.116657
14. Mathew AJ, Goel R, Kumar S, Anda D. Childhood-onset Takayasu arteritis: an update J Rheumatol 2016;19:116-26.
15. Merkel PA. Clinical features and diagnosis of Takayasu arteritis. Matteson EL, Ramirez Curtis M(ed). Uptodate 05.06. 2017. https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-takayasu-arteritis?source=history_widget (Last access 22.05.2018)

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2019;9(1):79-80
doi:10.5222/buchd.2019.68054

Difteri-Tetanoz Aşısı Sonrası Gelişen İmmün Trombositopeni Olgusu

Tuba Kasap
Ali Gül
Ergün Sönmezgöz

A Case of Immune Thrombocytopenia After Diphteria-Tetanus Vaccine

Alındığı tarih: 07.08.2018
Kabul tarihi: 07.10.2018
Online Yayın tarihi: 14.03.2019

Tuba Kasap
Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı
Tokat, Türkiye
tubaserdar06@hotmail.com
ORCİD: 0000 0002 6993 8780

A. Gül 0000-0001-5350-2192
E. Sönmezgöz 0000-0001-8503-7061
Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı,
Tokat, Türkiye

İmmün trombositopeni (İTP), çocuklarda görülen akkiz trombositopeninin en sık nedenlerinden biri olup, trombositlerin immün mekanizmalar sonucu retiküloendotelyal sistemde, özellikle dalakta erken yıkılması ile karakterize otoimmün bir hastalıktır [1]. Oluş nedeni tam olarak bilinmese de hastalarda sıklıkla yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon ya da daha nadir olmakla beraber, aşı öyküsü olduğu bilinmektedir. Burada literatürde oldukça nadir görülen difteri-tetanoz (dT) aşısı sonrası gelişen bir pediatrik İTP olgusu sunulmuştur.

On üç yaş on bir aylık erkek hasta, vücutta morluklar olması nedeniyle çocuk acil polikliniğine başvurdu. Hastanın travma öyküsü olmadığı, yakın zamanda enfeksiyon geçirmediği, ilaç kullanımının olmadığı, başvurudan iki gün önce hastaya ulusal aşılama programı kapsamında dT aşısının yapıldığı öğrenildi. Fizik muayene sol diz ve sağ lomber bölgedeki ekimotik lezyonlar dışında normaldi. Tam kan sayımında beyaz küre sayısı 12.000/ml ve hemoglobin değeri 14.7 g/dl idi ancak trombosit sayısının 5.000/ml (referans aralığı 150.000-450.000) olduğu görüldü. Periferik yaymada atipik hücre yoktu, nadir, iri trombositler mevcuttu ve hastaya İTP tanısı koyularak intravenöz immünoglobülin (IVIG) tedavisi verildi. Kontrol tam kan sayımında trombosit sayısının 39.000/ml'e yükseldiği görüldü. Hastada semptomlar öncesi enfeksiyon ya da ilaç öyküsü olmaması, aşı–semptom arası sürenin (48 saat) literatürdeki difteri-boğmaca-tetanoz aşıları (dT/DBT/DaBT) sonrası gelişen olgularla uyumlu olması nedeniyle aşı ilişkili İTP düşünüldü. Naranjo algoritması skoru "beş" olarak hesaplandı, "olası yan etki" olarak değerlendirildi [2]. Hastanın takibinde trombosit değerlerinde sık düşüşler olması nedeniyle başvurduğu çocuk hematoloji bölümü tarafından steroid tedavisi başlandı.

İmmün trombositopeni, immün mekanizmalar nedeniyle trombositlerin erken yıkılmasıyla karakterize genel olarak benign seyirli hematolojik bir hastalıktır. Aşı ilişkili İTP olgularında ilk sırada kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK) aşısı (0.08-4/100.000 aşılama dozu) geldiği bilinmekte, bunun dışında DBT/DaBT, Hepatit B, Hepatit A, influenza ve suçiçeği aşılarından sonra da İTP geliştiği bilinmektedir [3-5]. DBT/DaBT aşılarından sonra gelişen İTP'de aşı ile semptomların başlaması arasında geçen ortalama sürenin [6.7 gün (1-24)] KKK'ya [16.4 gün (6-30)] göre daha kısa olduğu bildirilmiştir [5]. Literatürde DBT ya da DaBT aşıları sonrası İTP olguları daha fazla sayıda olup, dT aşısı sonrası bildirilen olgu sayısı

© Telif hakkı İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne aittir. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır.
Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.
© Copyright İzmir Dr. Behçet Uz Children's Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing.
Licenced by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

oldukça azdır; toplam dört olgu bildirilmiştir. Bu olguların ikisi pediatrik, ikisi erişkin yaş grubundadır [6-8]. Bu, olgumuzun oldukça nadir görülen bir olgu olduğunu ortaya koymaktadır.

Aşı ilişkili İTP olgularında aynı aşının yine yapılıp yapılmayacağı önemli bir konudur ve bu konudaki çalışmalar, sıklığı nedeniyle daha çok KKK aşısıyla ilişkili İTP olguları üzerindedir. Bu noktada aşının tekrar yapılmasının yeni bir İTP atağına neden olacağı yönündeki görüş geçmiş yıllarda daha çok savunulurken, son yıllardaki yayınlarda bu hastalarda aşının güvenli olarak yapılabileceği görüşü yoğunluktadır [9-16]. Bu hastalarda aşının gerekli olduğundan emin olmak amacıyla serolojik olarak antikor titresi bakılması uygun olacaktır [15]. Difteri-tetanoz aşısı canlı aşı olmadığından İTP nedeniyle steroid tedavisi alan hastalarda enfeksiyon açısından herhangi bir sorun oluşturmamaktadır. Genel olarak düşük-orta dozda steroid tedavisi altındaki hastalarda aşı yanıtının normal kişilerden düşük olmakla beraber yeterli olduğu bilinmektedir [17,18].

İmmün trombositopeni tanısı konulan hastalarda geçirilmiş enfeksiyonlar yanında aşılama öyküsünün de dikkatle sorgulanması gerekmektedir. Ulusal aşılama programında ilköğretim sekizinci sınıfta yapılan ve travma sonrasında tetanoz profilaksisinde oldukça sık kullanılan dT aşısının aşı sonrası İTP olgularıyla nadir de olsa ilişkili olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Fogarty PF, Segal JB. The epidemiology of immune thrombocytopenic purpura. Curr Opin Hematol. 2007;14:515-9. https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e3282ab98c7
2. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981;30:239-45. https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154
3. France EK, Glanz JM, Xu S, Hambidge S, Yamasaki K, Black SB, et al. Risk of immune thrombocytopenic purpura after measles-mumps-rubella immunization in children. Pediatrics. 2008;121(3):e687-92. https://doi.org/10.1542/peds.2007-1578
4. Rajantie J, Zeller B, Treutiger I, Rosthöj S; NOPHO ITP working group and five national study groups. Vaccination associated thrombocytopenic purpura in children. Vaccine. 2007;25:1838-40. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.10.054
5. Jadavji T, Scheifele D, Halperin S; Canadian Paediatric Society/ Health Cananda Immunization Monitoring Program. Thrombocytopenia after immunization of Canadian children, 1992 to 2001. Pediatr Infect Dis J. 2003;22:119–22. https://doi.org/10.1097/01.inf.0000048961.08486.d1
6. Bernheim M, Mouriquand C, Germain D, Gilly R, Nicolas A. 2 cases of prolonged thrombopenic purpura following an anti-diphtheria antitetanus vaccination. Pediatrie. 1960;15: 433-8.
7. Serinken M, Gozlukaya A, Sarı I, Karcıoğlu O. Thrombocytopenia after tetanus prophylaxis with tetanus-diphtheria (Td) vaccine. J Emerg Med. 2013;44:e287-8. https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2012.05.039
8. Mortelmans LJ, Gert C, Guido JY. Thrombocytopenia after tetanus vaccination. Eur J Emerg Med. 2009;16:345-6. https://doi.org/10.1097/MEJ.0b013e328321b7a4
9. Vlacha V, Forman EN, Miron D, Peter G. Recurrent thrombocytopenic purpura after repeated measles-mumps-rubella vaccination. Pediatrics. 1996;97:738-9.
10. Nieminen U, Peltola H, Syrjälä MT, Mäkipernaa A, Kekomäki R. Acute thrombocytopenic purpura following measles, mumps and rubella vaccination. A report on 23 patients. Acta Paediatr. 1993;82:267-70. https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1993.tb12657.x
11. Drachtman RAl, Murphy S, Ettinger LJ. Exacerbation of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura following measles-mumps rubella immunization. Arch Pediatr Adolesc Med. 1994;148:326-7. https://doi.org/10.1001/archpedi.1994.02170030096023
12. Beeler J, Varricchio F, Wise R. Thrombocytopenia after immunization with measles vaccines: review of the vaccine adverse events reporting system (1990-1994). Pediatr Infect Dis J. 1996;15:88-90. https://doi.org/10.1097/00006454-199601000-00020
13. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. Br J Haematol. 2003;120:574-96. https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04131.x
14. Stowe J, Kafatos G, Andrews N, Miller E. Idiopathic thrombocytopenic purpura and the second dose of MMR. Arch Dis Child. 2008;93:182-3. https://doi.org/10.1136/adc.2007.126003
15. Bibby AC, Farrell A, Cummins M, Erlewyn-Lajeunesse M. Is MMR immunisation safe in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura? Arch Dis Child. 2008;93:354-5. https://doi.org/10.1136/adc.2007.132340
16. Wang JD, Huang FL, Chen PY, Wang TM, Chi CS, Chang TK. Acute immune thrombocytopenic purpura in infants: associated factors, clinical features, treatment and long-term outcome. Eur J Haematol. 2006;77:334-7. https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2006.00714.x
17. Vasil'eva GV, Kostinov MP, Lyskina GA, Magarshak OO, Slatinova OV. Postvaccinal antidiphtheria and antitetanus immunity in patients with systemic connective tissue diseases. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol. 2004 Sep-Oct;(5):98-101.
18. Lack G, Ochs HD, Gelfand EW. Humoral immunity in steroid-dependent children with asthma and hypogammaglobulinemia. J Pediatr. 1996;129:898. https://doi.org/10.1016/S0022-3476(96)70035-5