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 3**

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)**

Safiye Aktaş
Suna Asilsoy
İlknur Bostancı
Nilay Hakan
Özgür Olukman
Mustafa Olguner
Yeşim Oymak
Özmert Muhammet Ali Özdemir
Hurşit Apa
Havva Nur Kendirci
İlker Devrim
A.Gülden Diniz Ünlü
Pınar Gençpınar
Yeşim Oymak
Esra Özer
Aycan Ünalp
Canan Vergin
Seçil Arslanboyu Çamlar
Nida Dinçel
Esra Özer
Sare Gülfem Özlü
Zümrüt Sahbudak Bal
Osman Nejat Sarıosmanoğlu
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*

**Prof. Dr. Murat ANIL**
*İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 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*

**Prof. 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*

**Prof. 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*

**Doç. 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 sahteciliği 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 submisslon 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***

**Hışıltı Fenotipleri Tanınabilir mi?**
*Can Phenotypes be Recognized?*
Demet Can ..... **167-174**

***Klinik Araştırmalar / Clinical Investigations***

**Non-Synchronized Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation (NIPPV) Versus Nasal Continuous Positive Airway Pressure (NCPAP) After Extubation in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome**
*Respiratuar Distres Sendromlu Preterm Bebeklerde Ekstübasyon Sonrası Non-Senkronize Nazal İntermitan Pozitif Basınçlı Ventilasyon (NIPPV) ile Nazal Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncının (NCPAP) Karşılaştırılması*
Özkan İlhan, Senem Alkan Özdemir, Sinem Akbay, Berat Kanar, Şeyma Memur, Meltem Bor, Esra Arun Özer ..... **175-182**

**Iron, Folate and Vitamin B12 Status of Children and Adolescents: Single Center Study in the Aegean Region**
*Çocuk ve Ergenlerin Demir, Folat ve Vitamin B12 Durumları: Ege Bölgesinde Tek Merkez Çalışması*
Ayfer Çolak, Merve Zeytinli Akşit, Neşe Şimşek, Pınar Bilgi, Murat Anıl ..... **183-190**

**Comparison of the Efficacy of Daily and Weekly Oral Alendronate Treatment in Patients with Secondary Osteoporosis**
*Sekonder Osteoporozlu Hastalarda Günlük ve Haftalık Oral Alendronat Tedavisinin Etkinliğinin Karşılaştırılması*
Sezer Acar, Ahu Paketçi, Korcan Demir, Ece Böber, Ayhan Abacı ..... **191-198**

**Diyabetik Hastalarda Özelleştirilmiş Eğitim Programının Metabolik Parametreler Üzerine Etkisi**
*The Effect of Specialized Education Programs in Diabetic Patients on the Metabolic Parameters*
Semih Bolu, Özlem Yılmaz, Zeyneb Soysal Özdemir, İlknur Arslanoğlu, Filiz Bolu ..... **199-203**

**Çocuk Hastalarda Düşme Riskinin Değerlendirilmesinde Humpty Dumpty ve BUÇH Ölçeklerinin Karşılaştırılması**
*Comparison of Humpty Dumpty and BUCH Scales for Assessment of Fall Risk Among Pediatric Patients*
Nuray Çetintaş, Aysel Gürkan ..... **204-210**

**Rutin Histopatolojik Muayenede Tesadüfi Saptanan Bulgular: Pediatrik Apendektomi Örneklerinin Analizi**
*Incidental Findings on Routine Histopathological Examination: Analysis of Pediatric Appendectomy Specimens*
Dilek Orbatu, Sumeyye Ekmekci, Demet Alaygut, Ali Sayan, Tunç Özdemir, Ülkü Küçük ..... **211-215**

**Agomelatinin Sıçanlarda Parkinson Hastalığı Modeli Üzerine Etkisi**
*Effect of Agomelatin on Rat Model of Parkinson's Disease*
Pınar Ayvat, Ayşe Saide Şahin, Burak Cem Soner ..... **216-222**

**S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 2018 Yılı İçinde Yapılan Bildirimi Zorunlu Bulaşıcı Hastalıklar Sürveyans Verilerinin Değerlendirilmesi**
*Evaluation Surveillance Data Concerning Notifiable Infectious Diseases Treated in the Year 2018 in Ministry of Health Dr. Behçet Uz Children's Diseases and Pediatric Surgery Training and Research Hospital*
Elif Kıymet, Elif Böncüoğlu, İlknur Çağlar, Ferhat Zora, Hurşit Apa, Nuri Bayram, İlker Devrim ..... **223-228**

www.behcetuzdergisi.com

İçindekiler / Contens

**Çocukluk Çağı Transvers Miyelitli 17 Olgunun Klinik, Tedavi ve Prognoz Açısından Değerlendirilmesi**
*Evaluation of 17 Patients with Transverse Myelitis in Terms of Clinical, Treatment and Prognosis*
Murat Turhan, Faruk İncecik, Mihriban Özlem Hergüner, Dinçer Yıldızdaş, Şakir Altunbaşak ..... **229-234**

**Kuduz Riskli Temas Nedeniyle Başvuran Çocuk Olguların Geriye Dönük Değerlendirilmesi**
*A Retrospective Evaluation of Children with Rabies-Suspected Animal Contact*
Elif Böncüoğlu, Elif Kıymet, İlknur Çağlar, Ferhat Zora, Hurşit Apa, Nuri Bayram, İlker Devrim ..... **235-238**

**Cytomegalovirus Disease in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Case Series Study**
*Akut Lenfoblastik Lösemili Çocuklarda Sitomegalovirüs Hastalığı: Olgu Serisi*
İlknur Çağlar, İlker Devrim, Özgür Cartı, Mine Düzgöl, Ahu Kara Aksay, Bengü Demirağ, Salih Gözmen, Yılmaz Ay, Tuba Hilkay Karapınar, Nuri Bayram, Yeşim Oymak, Canan Vergin ..... **239-244**

***Olgu Sunumu* / *Case Report***

**"Primum Non Nocere" Yenidoğan Döneminde Önlenebilir İki Entoksikasyon Olgusu**
*"Primum Non Nocere" Two Preventable Cases with Drug Intoxication during Newborn Period"*
Rüya Çolak, Ezgi Yangın Ergon, Senem Alkan Özdemir, Ferit Kulalı, Meral Yıldız, Oğuz Han Kalkanlı, Tülin Gökmen Yıldırım, Şebnem Çalkavur ..... **245-248**

**Ağır Proteinüri ile Seyreden İki Membranoproliferatif Glomerulonefritli Olgu Sunumu**
*Two Cases of Membranoproliferative Glomerulonephritis With Severe Proteinuria*
Rahime Renda, Şenay Yıldırım, Naz Kadem, Eda Polat ..... **249-254**

**Psoas Abscess Accompanied by Neonatal Appendicitis: A Case Report**
*Neonatal Apandisite Eşlik Eden Psoas Apsesi: Olgu Sunumu*
Mehmet Yücel, Fatma Hilal Yılmaz, Nuriye Tarakçı, Nazlı Dilay Gültekin, Hüseyin Altunhan, Hacı Hasan Esen ..... **255-258**

**Coincidence of Nemaline Myopathy and Agenesis of Corpus Callosum in a Newborn Infant: Case Report**
*Yenidoğanda Nemalin Miyopatisi ve Korpus Kallosum Agenezisi Birlikteliği: Olgu Sunumu*
Sinem Akbay, Esra Ozer, Ozkan Ilhan, Berat Kanar, Seyma Memur, Gulden Diniz, Dilek Cavusoglu, Nihal Olgaç Dündar ..... **259-262**

**Akut Lenfoblastik Lösemili Çocuk Hastada G-CSF Kullanımına Bağlı Sweet Sendromu: Olgu Sunumu**
*Sweet Syndrome due to G-CSF Use in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: Case Report*
Ayşen Türedi Yıldırım, Hüseyin Gülen, Yeşim Yiğit, Peyker Temiz ..... **263-267**

**Sünnetten Önce Duchenne Musküler Distrofisi Tanısı: Çok Erken Bir Tanı**
*Diagnosis of Duchenne Muscular Dystrophy Before Circumcision: A Very Early Diagnosis*
Serdar Ümit Sarıcı, Kübra Deretarla, Lütfiye İdil Emral, Çiçek Ceren, Hatice Ece Özütok, Demet Altun, Dilek Sarıcı ..... **268-270**

**Vascular Plug Embolization for the Treatment of Intralober Pulmonary Sequestration**
*İntralober Pulmoner Sekestrasyon Tedavisinde Vasküler Tıkaç Embolizasyonu*
Murat Muhtar Yılmazer, Timur Meşe, Rahmi Özdemir ..... **271-272**

**Dizin** ..... **XI-XIV**

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2019;9(3):167-174
doi:10.5222/buchd.2019.40327

Derleme / *Review*

# Hışıltı Fenotipleri Tanınabilir mi?

**Demet Can**

# *Can Phenotypes be Recognized?*

**ÖZ**

*Astımın fenotip ve endotiplerinin tanımlanması, başta kişiselleştirilmiş tedavi olmak üzere pek çok yarar sağlamıştır. İnfantil astım olarak da bilinen okul öncesi hışıltı da fenotipleri belirlemek amacıyla çok sayıda çalışma yapılmıştır. Özellikle doğum kohortlarının ileri yaş sonuçlarının elde edilmesi ile fenotipler ve prognozları konusunda bilgilerimiz artmıştır. Bu derlemede, okul öncesi hışıltı fenotiplerini ayırt etmemizi sağlayacak klinik özellikler belirlenmeye çalışılmıştır.*

***Anahtar kelimeler:*** *fenotip, okul öncesi hışıltı, ayırıcı tanı*

**ABSTRACT**

*Identification of phenotypes and endotypes of asthma has provided countless benefits, primarily in individualized therapy. Numerous studies have been conducted to identify phenotypes of preschool wheeze which is known as infantile asthma. Our level of knowledge on phenotypes and their prognosis has strongly improved especially after the availability of the advanced age results of birth cohorts. In this review, our aim was to identify clinical features that will help to differentiate between phenotypes of preschool wheeze.*

***Keywords:*** *phenotypes, preschool wheeze, differential diagnosis*

**Alındığı tarih:** 01.12.2018
**Kabul tarihi:** 28.02.2019
**Online Yayın tarihi:** 06.12.2019

**Demet Can**
Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk İmmunolojisi ve
Allerji Hastalıkları Bilim Dalı,
Balıkesir - Türkiye
ddcan15@hotmail.com
**ORCİD:** 0000-0002-1258-9348

## GİRİŞ

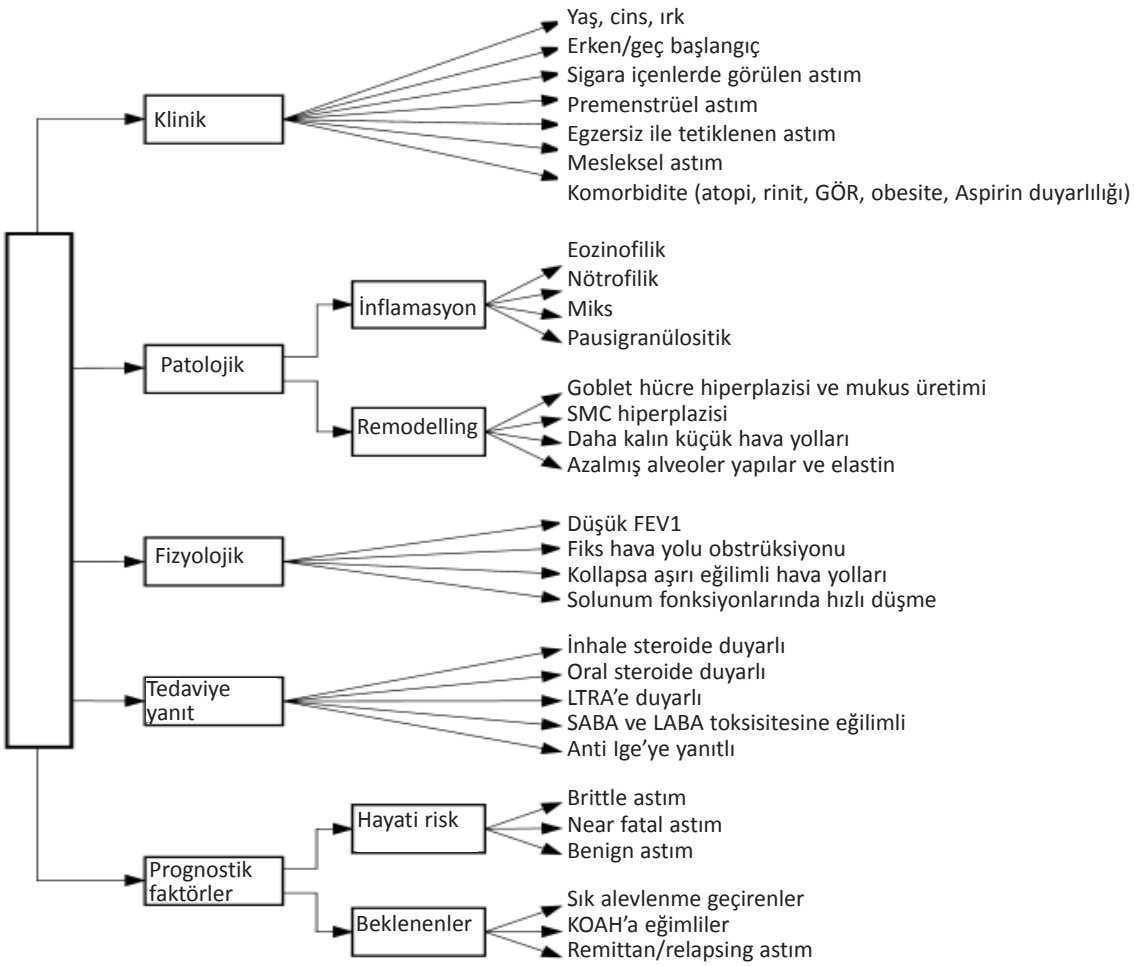
Astımın heterojen bir hastalık olduğu, bir şemsiye gibi altında pek çok alt tipi barındırdığı kabul edilmektedir. Astımda altta yatan patogenez aynı olmadığı halde, aynı klinik bulguları gösteren, aynı tetikleyiciler ile ortaya çıkan, tedaviye aynı yanıtı veren hastaların oluşturduğu kümeler, fenotip olarak adlandırılmaktadır. Başka bir deyişle hastalığın gözlenebilir ve ölçülebilir karakteristikleri fenotipi oluşturmaktadır. Buna karşın klinik özellikleri birebir aynı olmasa da aynı patogeneze sahip alt tipler ise endotip olarak sınıflandırılmaktadır. Endotiplerde alttaki mekanizma aynı olduğu için ortak bir biyobelirteç bulmak olasıdır [1-3].

Astım önceleri intrensek/ekstrensek daha sonraları allerjik/nonallerjik ya da atopik/nonatopik sınıflandırılmakta iken, günümüzde pek çok fenotip tanımlanmıştır (Şekil 1). Günümüzde esas olarak Tip2/ eozinofilik astım (erken başlangıçlı allerjik astım, geç başlangıçlı eozinofilik astım, Aspirin ile tetiklenen astım, alevlenme eğilimli astım) ve Non Tip2/Non eozinofilik astım olarak ikiye ayrılmaktadır. Çocukluk çağı astımı da benzer şekilde eozinofilik inflamasyonun ön planda olduğu Tip2 (Th2 tipi sitokinlerin yüksek olduğu) astım ve eozinofilik inflamasyonun daha az olduğu non Tip 2 astım olarak ayrılmaktadır [2,4,5].

Astımın en sık görüldüğü yaş grubu okul öncesi çocuklardır. Bu dönemde akut bronşiyolit, okul öncesi hışıltı ve astım olmak üzere 3 farklı hastalık benzer klinik özellikleri nedeni ile iç içe geçmektedir. Avrupa rehberleri ilk hışıltı atağını akut bronşiyolit olarak kabul ederken ABD rehberleri ilk atak şartını koşmadıkları için okul öncesi epizodik hışıltı ile akut bronşiyolit üst üste gelebilmektedir. Bu durumda eğer çocuk 1 yaşından büyükse, dinlemekle raller duyulmuyor yalnızca hışıltı duyuluyorsa, hışıltı rekürren ve epizodik karakterde ise, kişisel ya da ailesel atopi öyküsü varsa ve en önemlisi bronkodilatöre yanıt veriyorsa akut bronşiyolit değil okul öncesi hışıltı olarak kabul edilmelidir [6].

Okul öncesi dönemde tekrarlayan hışıltı atakları ile karşımıza gelen bir çocuğun prognozu yani astım olarak yaşamına devam edip etmeyeceği önemli bir

© 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)




**Şekil 1. Astımda fenotiplerin dağılımı[1].**

sorundur. O nedenle başta doğum kohortları olmak üzere pek çok araştırma bu konuya odaklanmış ve pek çok hışıltı fenotipi tanımlanmıştır [(7)]. Önce Tucson Children's Respiratory Study tarafından zamana dayalı olarak göre 3 fenotip tanımlanmıştır (Tablo 1). Yine zamana dayalı olarak Avon Longitudinal Study 6 fenotip ve PIAMA çalışması 5 fenotip belirlemiştir [(8-10)]. Bu fenotipler uzun bir izlem gerektirdiği için, hasta ile ilk karşılaşıldığında yardımcı olmadığı için Avrupa Solunum Derneği tamamen semptoma dayalı olarak 2 fenotip belirlemiştir (Tablo 1). Ancak bu fenotipler aynı yıl bile bir diğerine dönebildiği için bu sınıflama yaygın olarak kullanılamamıştır [(11)]. Semptoma dayalı bir başka sınıflandırma PASTOR çalışmasında karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmada, 6 yaş üstü hışıltılı çocuklar astım olarak ayrıldıktan

**Tablo 1. Okul öncesi hışıltı fenotipleri.**

| | |
|---|---|
| Zamana dayalı [8] | Geçici (<3 yaşta başlar ve biter.) |
| | Persistan (<3 yaşta başlar ve 6 yaşa kadar devam eder.) |
| | Geç başlangıçlı (> 3 yaşta başlar.) |
| Semptoma dayalı [11] | Epizodik (sıklıkla ÜSYE ile ilişkili, epizodlar arası asemptomatik) |
| | Çoklu tetikleyicili (Epizodlar arasında da semptomatik, akvite-gülme-ağlama ile tetiklenebilir.) |
| Şiddete dayalı [12] | Hafif |
| | Ağır atopik |
| | Ağır non atopik |

sonra geriye kalan hastalar 5 ayrı hışıltı fenotipini oluşturmuşlardır.

a) Düzelmeyen hışıltı: 1-6 yaş arasında en az 1 kez ÜSYE olmaksızın hışıltısı olan ve atak aralarında semptomu olan,

b) Tekrarlayan düzelmeyen hışıltı: 1-6 yaş arasında en az 2 kez ÜSYE olmaksızın hışıltısı olan ve atak aralarında semptomu olan,

c) Sık hışıltı: 1-6 yaş arasında en az ayda 1 atağı olan,

d) Epizodik hışıltı: 1-6 yaş arasında en az 1 kez ÜSYE ile atağı olan ve atak aralarında semptomu olmayan,

e) Çoklu tetikleyicili: 3-6 yaş arasında en az 2 tetikleyici ile (soğuk hava, efor, toz, hayvan, ot polen, diğer) atağı olan.

Okul öncesi hışıltı genellikle hafif seyretmesine rağmen, ağır ataklar da görülebildiği için hastalığın şiddetine dayalı fenotipleme de yapılmıştır [12]. Fransa'da yapılan bir çalışmada, astımlı 551 çocuğu yine hastalık şiddetine göre sınıflamış, Hafif epizodik viral hışıltı, Non-atopik kontrolsüz hışıltı ve Atopik çoklu tetikleyicili hışıltı olmak üzere 3 fenotip belirlenmiştir [13]. Bunların dışında, yaşa dayalı, atopi varlığına dayalı, komorbiditeye dayalı, duyarlı bulunan alerjenlere dayalı, tetikleyicilere dayalı, inflamasyon tipine dayalı fenotipler tanımlansa da en yaygın kullanılanlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Hışıltı fenotiplerini neden tanımaya çalışıyoruz?**

Tüm hışıltı fenotipleri değerlendirildiğinde bu fenotipleri önceden tanımaya çalışmamız, 3 önemli amaca hizmet etmektedir:

1. Wheezy bronşit ya da viral solunum yolu enfeksiyonları sırasında ortaya çıkan geçici hışıltı ile persistan hışıltıyı yani astım olacak hastaları önceden ayırmaya çalışmak.

Bu şekilde astımlı çocukların erken tanı ve tedavi ile solunum fonksiyon testlerindeki (SFT) kayıp önlenebilecektir.

2. Ağır alevlenmelerle kendini gösteren fenotipi belirlemeye çalışmak.

Bu da bize bu grup hastalara profilaksi uygulayarak hava yolunda ağır alevlenmelerin yapacağı hasarı azaltma şansı verecektir.

3. Etkili tedaviyi bulmaya çalışmak.

Kişiselleştirilmiş tedavi astımda giderek tercih edilmektedir. Eğer biyobelirteçlerle de tiplendirme desteklenebilirse hedefe yönelik tedavi olası olacaktır.

**GEÇİCİ Mİ? PERSİSTAN MI?**

Okul öncesi hışıltı prognozunu araştıran kohortların pek çoğu, hışıltının persiste edip etmeyeceğini yani astım olarak devam edip etmeyeceğini önceden gösteren belirteçlere odaklanmıştır. Hatta bu belirteçlerin tek başına ya da bir arada olmalarına göre risk atamaları yapılmıştır. En bilineni modifiye astım prediktivite indeksidir [14].

**I. Geçici Hışıltının Belirteçleri**

En yaygın sınıflama olan Tucson Children's Respiratory Study'e göre geçici hışıltı; intrauterin dönemde sigara maruziyeti olan, prematüre ya da SGA doğmuş olan, düşük solunum fonksiyon testleri olan, sık viral alt solunum yolu enfeksiyonları geçiren çocuklarda görülmektedir.

**İntra uterin dönemde sigara maruziyeti**

İntrauterin dönemde sigara maruziyetinin etkisini araştıran deneysel bir çalışmada, hamile C57BL/6 farelere gestasyon sırasında filtrelenmiş hava veya sigara dumanı uygulanmış ve astımla ilişkili genlerde (IL-4, IL-5, IL-13, IFN-γ ve Foxp3) metilasyon değişiklikleri olduğu gösterilmiştir. Benzer çalışmalarda da gösterildiği gibi, prenatal sigara maruziyeti; epigenetik programlamayı değiştirerek yalnızca geçici hışıltıya değil persistan hışıltı hatta astıma yol açmaktadır [15].

**Düşük doğum ağırlığı**

Son yıllarda yapılan araştırmalar düşük doğum ağırlığı ile doğup hızla kilo alan bebeklerin daha riskli olduklarını göstermiştir. Viva kohortu (ABD), GINIplus, LISAplus kohortları (Almanya) ve Boston kohortu (ABD) tıpkı diyabette olduğu gibi SGA bebeklerin hızlı kilo almasının yalnızca geçici hışıltı için değil çocukluk dönemi astımı için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir [16]. Öte yandan PIAMA doğum kohortu LGA doğumun non atopik hışıltı için risk faktörü olduğunu ileri sürmüştür [17].

**Viral alt solunum yolu enfeksiyonu**

ELFE kohortunda erken yaşlarda viral alt solunum yolu enfeksiyonu geçirmenin hem geçici hem persistan hışıltı için risk faktörü olduğu ortaya konmuştur. Etkenin RSV ya da Rinovirus hangisinin olmasının riski artırdığı tartışmalıdır. Ancak 17q21 genetik varyasyonu olan çocukların Rinovirus ile alt solunum yolu enfeksiyonu geçirmelerinin riski artırdığı gösterilmiştir [18].

**Erken kreşe başlama**

Kreşe başlamak viral alt solunum yolu enfeksiyonlarına dolayısıyla geçici hışıltıya eğilim yaratmakta, ancak uzun vadede kreşe gitmenin astımdan koruyucu olduğu iddia edilmektedir. Bu tartışmanın bitmesine önemli bir katkıda bulunan GUSTO kohortu, 6 aylıktan önce kreşe başlayanlarda hışıltı ve sağlık merkezine başvuru daha fazla olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak, erken kreşe gitmenin hem erken geçici hışıltı için hem de persistan hışıltı için risk faktörü olduğu ama geç başlangıçlı hışıltı için anlamlı olmadığı bildirilmiştir [19].

**Düşük solunum fonksiyon testleri**

Tucson Children's Respiratory Study'e göre erken geçici hışıltı fenotipinin en önemli özelliği; düşük solunum fonksiyonları ile yaşama başlamak yıllar içinde bir miktar artış olsa da hiçbir zaman optimum seviyeye ulaşamamaktır. Ancak daha sonra hışıltılı çocukta SFT nin değerlendirildiği pek çok araştırmada bu özellik doğrulanamamıştır. Düşük SFT nin asıl persistan hışıltı için hatta ağır hışıltı için bir risk faktörü olduğu kabul görmektedir. Ancak geçici hışıltı için de durum beklendiği gibi parlak değildir. Elli yaşını tamamlamış WHEASE Kohortu erken geçici hışıltının geçici olmadığını, gelecekte KOAH için önemli bir risk faktörü olduğunu bildirmiştir [20].

**II. Persistan Hışıltının belirteçleri**

**Cinsiyet**

Tucson Children's Respiratory Study'e göre 2 persistan fenotip tanımlanmıştı. Nonatopik persistan hışıltıda prebronkodilatör SFT değerleri daha düşük ve bronşiyal hiperreaktivite daha belirgin iken, atopik persistan hışıltıda erkek cinsiyet, parental astım, atopik dermatit, eozinofili, erken sensitizasyon ön plandaydı. Benzer çalışmalarda da okul öncesi hışıltı için erkek cinsiyet riskli bulunmuş, ancak adolesan dönemde kızlarda astımın arttığı gösterilmişti. Ağır hışıltı fenotiplerini araştıran bir çalışmada ise sınırlar biraz daha belirgin duruma getirilmiş, erkeklerde atopik çoklu tetikleyicili hışıltının, kızlarda non-atopik kontrolsüz hışıltının daha çok görüldüğü ortaya konmuştu [13].

**Irk**

Doğum öncesi dönemden başlayarak longitudinal izlenen bir kohortta nadir/hiç hışıltı (%74,1), erken geçici hışıltı (%12,7) ve persistan hışıltı (%13,1) olmak üzere 3 fenotip tanımlanmış, persistan hışıltının siyah ve İspanyol kökenlilerde kızlarda daha sık görüldüğü gösterilmiştir [21].

**Aile öyküsü**

Tucson Children's Respiratory Study'e göre ebeveynlerde astım olması persistan hışıltı için en major risk faktörüdür. Daha sonra yapılan bir araştırmada, bu belirteç biraz daha detaylandırılmış ve paternal astımın erkeklerde, maternal astım her iki cinste persistan hışıltıya yol açtığı gösterilmiştir [14,21].

**Kardeş sayısı**

ELFE kohortu sonuçlarına bakıldığında persistan hışıltı için aşırı bronşiyal sekresyon, gece öksürüğü, reflü, maternal astım, hamilelikte sigara içilmesi yanı sıra kardeş varlığının da risk faktörü olduğu görülmektedir. Hatta 1 kardeş olmasına göre (ORa=2,19) 2 kardeş olması (ORa=2,23) riski daha da artırmaktadır [18].

**Atopi**

Atopinin persistan hışıltıyı gösteren önemli bir belirteç olduğuna ilk dikkati çalışmalardan biri Leicester kohortudur [22]. Bu çalışmada, 319 çocukta 3 hışıltı, 2 öksürük fenotipi tanımlanmıştır.

a) Persistan/öksürük varyant astım (Fenotip A)
b) Geçici öksürük (Fenotip B)
c) Geçici hışıltı (Fenotip E) non atopik
d) Persistan hışıltı (Fenotip C) atopik, SFT düşük, çoklu tetikleyicili
e) Non atopik persistan hışıltı (Fenotip D)

Burada persistan hışıltı fenotipinin en önemli özelliğinin atopik yapı olduğu görülmektedir. Daha sonra başta Melbourne kohortu ve MAS kohortu olmak üzere pek çok çalışma atopinin hem ağır ve hem de persistan hışıltı için önemli bir belirteç olduğunu göstermiştir.

**Duyarlı bulunan alerjen cinsi ve sayısı**

Tucson Children's Respiratory Study'de 1246 çocuk 22 yaşına kadar izlendiğinde persistan ve geç başlangıçlı hışıltı için FEV1/FVC oranı düşüklüğü yanısıra Alternaria duyarlılığının önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir [8]. Buna karşın Yeni Zelanda'da yapılan Dunedin Kohortu'nda ise ev tozu (HDM) duyarlılığı (odds ratio, 2,41; P=0,001) persistan hışıltı için daha riskli bulunmuştur [23]. Sonraki çalışmalarda Alternaria duyarlılığının ağır ataklar, HDM duyarlılığının ise persistan hışıltı için risk faktörü olduğu bildirilmiştir.

Polen duyarlılığını ön plana çıkaran çalışmalar da vardır. Trousseau "Asthma Program"ın çalışmalarında allerjen duyarlılığına fenotipler belirlenmiş ve 4 fenotip ortaya konmuştur:

1. Çoklu allerjileri olan ağır astımlılar
2. Polen duyarlılığı olan ağır atak geçirenler
3. Çoklu allerjileri olan hafif astımlılar
4. HDM duyarlılığı olan hafif astımlılar

Görüldüğü gibi polen duyarlılığı ağır ataklar için bir risk faktörüdür [24]. Ağır ataklar için bir başka risk faktörü de besin duyarlılığıdır. Olgu kontrollü bir çalışmada, 1- 16 yaş arasında yoğun bakım gerektiren ağır atakları olan çocuklarda besin allerjisinin sık görüldüğü bildirilmiştir [25].

Çocukta yalnızca bir allerjen duyarlılığının bulunmasının bile persistan hışıltı riskini artırdığı göz önünde tutulursa bir hastada birden fazla allerjen duyarlılığının bulunmasının riski daha da artıracağı söylenebilir. Custovic ve ark. [26] tarafından yapılan 1186 çocuğun izlendiği MAAS kohortu sonuçlarının yer aldığı çalışmada, 5 fenotip (çoklu erken, çoklu geç, ev tozu, ev tozu olmayan, atopik olmayan) tanımlanmış ve astım gelişiminin erken dönemde başlayan çoklu duyarlanma gösteren fenotipte olduğu bildirilmiştir. Çok sayıda allerjen duyarlılığı olanlarda daha düşük SFT, daha reaktif hava yolu, daha yüksek ekshale nitrik oksit (FeNO) düzeyleri ve daha sık hospitalizasyon olduğu saptanmıştır [27].

**Komorbidite**

Her iki cinsiyette de 1 yaşından önce bronşiyolit ve atopik dermatit geçirmek persistan hışıltı için riskli bulunmuştur [21]. Bir başka risk faktörü de allerjik rinitin eşlik etmesidir. Okul öncesi hışıltısı olan çocukların allerjik rinitleri varsa ve aktif sigara içiyorlarsa 33 yaşında astım riskleri yüksektir [28].

**Düşük solunum fonksiyonları ve bronşiyal hiperreaktivite**

Persistan hışıltıda FEV1/FVC düşüklüğü ve bronşiyal hiperreaktivitenin belirleyici olduğu pek çok doğum kohortu tarafından bildirilmiştir [9,10,29]. MAAS kohortunda persistan hışıltıda, sık ağır alevlenmelerle birlikte olan hışıltıda ve çoklu allerjen duyarlılığı olan erken hışıltıda SFT'nin düşük olduğu özellikle erkeklerde 3-11 yaşları arasında progressif akciğer fonksiyon kaybı riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir [30].

**Tedaviye yanıt**

"Severe Asthma Molecular Phenotype" kohortunda tetikleyicilere, bronkoalveolar lavajda saptanan hücre yoğunluğuna göre belirlenen inflamasyon tipine ve steroid yanıtına bakılarak 3 fenotip belirlenmiştir.

1. Nötrofilik steroide dirençli tekrarlayan hışıltı: Yüksek doz inhale steroide rağmen, kontrolsüz+sık pnömoni geçirme, GÖR birlikteliği, yüksek polimorf nüveli lökosit sayısı ile karakterize
2. Tek allerjen duyarlılığı ile birlikte ağır tekrarlayan hışıltı: Yüksek doz inhale steroid ile kontrollü
3. Eozinofilik steroide dirençli: Yüksek doz inhale steroide rağmen, kontrolsüz+daha fazla çoklu tetikleyici, daha fazla allerjik rinit, atopik dermatit ve besin alerjisi, daha yüksek eozinofil düzeyi, Alternaria sensitizasyonu ile karakterize

Bu fenotiplerin hepsi persistan özellik taşıdığı için steroide yanıt bir belirleyici özellik gibi görünmemektedir [31].

## HAFİF Mİ? AĞIR MI?

Okul öncesi hışıltı grubunda az olmasına karşın

ağır astımlı çocukların fenotiplerini araştıran pek çok çalışma yapılmıştır. En önemlisi Severe Asthma Research Program (SARP) olup, 4 küme (erken başlangıçlı atopik, SFT normal; erken başlangıçlı atopik, SFT kısıtlı; erken başlangıçlı atopik, SFT çok kısıtlı; geç başlangıçlı, SFT normal) tanımlanmıştır [32]. Fransa'da yapılan ağır astım fenotiplerini araştırmak üzere 315 astımlı çocuğun incelendiği "Trousseau Asthma Program"da 2 ağır fenotip ve bu fenotiplere ait risk faktörleri belirlenmiştir [33]:

a) Ağır ataklarla ve çoklu allerji ile birlikte olan astım: İnhalan ve besin allerjenlerine duyarlı, eozinofili ve bazofili belirgin, IgE yüksek, sık atak geçiren, yüksek doz steroide rağmen kontrol altına alınamayan

b) Bronşiyal obstrüksiyon ile birlikte ağır astım: Yaşları daha büyük, BMI daha fazla, FEV1 daha düşük, nötrofili belirgin, IgE değil ama diğer immunglobulinler daha yüksek

"Trousseau Asthma Program" çerçevesinde okul öncesi çocuklarda da hastalığın ağır seyrettiği fenotipler araştırılmıştır. Non-atopik kontrolsüz (ebeveynde astımın eşlik ettiği yüksek doz steroide rağmen, kontrol altına alınmayan hışıltı) ve atopik çoklu tetikleyicili (egzemanın eşlik ettiği ve IgG, IgA, IgM artışı ile karakterize hışıltı) olmak üzere 2 fenotip tanımlanmıştır [13].

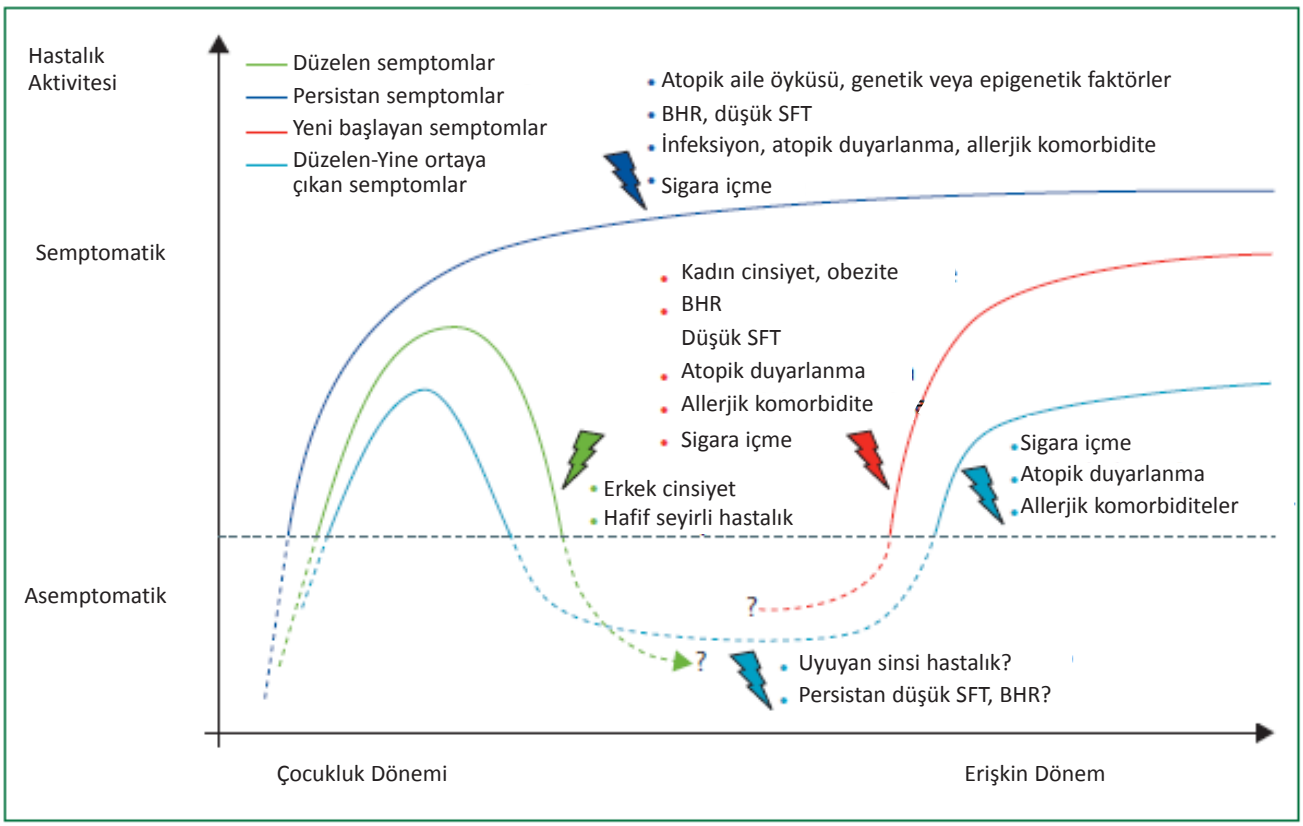
İlk kez Türk çocuklarının fenotiplerinin tanımlandığı bir çalışmada, hastalığın şiddetine dayalı en uygun sınıflama ortaya konmuştur. 2018 yılında yayınlanan bu çalışmada, hastalık şiddeti hafif (%78), orta (%20), ağır (%2) olan 613 astımlı çocuk değerlendirilmiştir. Başlangıç yaşına, allerjik sensitizasyona ve atağa eğilimine göre 5 küme belirlenmiştir:

1. Erken başlangıçlı hafif non atopik (Başlangıç 2-6 yaş arası, allerjik sensitizasyon düşük)

2. Erken başlangıçlı hafif atopik (eozinofil yüksek, ailede astım öyküsü var, rinit ile birliktelik sık)

3. Zor astım (SFT düşük, eozinofil yüksek, rinit ile birliktelik sık, sigara maruziyeti anlamlı olmasa da yüksek)

4. Atağa eğilimli astım (başlangıç 2-5 yaş arası,




**Şekil 2. Okul öncesi hışıltı ve astım fenotipleri üzerinde etkili olan faktörler[36].**

yılda ortalama 3,5 atak geçirme)

5. Geç başlangıçlı astım. (Başlangıç 9-12 yaş arası)

Bu sınıflamada hastalığın ağır seyretmesinde SFT nin düşük olması, sigara maruziyeti ve rinit komorbiditesinin etkili olduğu görülmektedir [34].

Okul öncesi hışıltının fenotiplerini ve ağır fenotipleri tanımak için klinik özellikler yanı sıra biyobelirteçler de araştırılmış, FeNO yüksekliği dışında pratik kullanımı olan anlamlı bir belirteç gösterilememiştir [10,35].

## SONUÇ

Sonuç olarak, tüm bu çalışmaların ışığında geçici hışıltı için erkek cinsiyet ve hastalığın hafif seyretmesi dışında anlamlı bir belirteç bulunamadığı söylenebilir [36] (Şekil 2). Buna karşın, persistan hışıltı fenotiplerini işaret eden çok sayıda belirteç ortaya konmuştur (Tablo 2). Hışıltı fenotiplerini bilhassa ağır ve persistan hışıltıyı ayırt etmeye hedefleyen çalışmalar, yalnızca erişkin astımda olduğu gibi kişiselleştirilmiş tedavi için değil hışıltının persiste etmesini yani astıma dönüşmesini engellemek için de fırsatlar sağlayabilir.

**Tablo 2. Persistan hışıltıyı tanımamızı sağlayacak klinik belirteçler.**

| |
|---|
| Etkenin Rinovirus olduğu alt solunum yolu enfeksiyonu sırasında hışıltı öyküsü |
| Ebeveynlerde astım olması |
| Egzema olması |
| Eozinofili (9 aylık iken %4 ve üstü) |
| Erken çoklu sensitizasyon (besin/aeroallerjen) |
| Erken yaşlarda düşük SFT |
| ETS |

*ETS: çevresel tütün maruziyeti; SFT: Solunum fonksiyon testi*

**Çıkar Çatışması:** Yoktur.
**Finansal Destek:** Yoktur.

**Conflict of Interest:** None.
**Funding:** None.

## KAYNAKLAR

1. Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. Allergy. 2012;67:835-46. https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02832.x
2. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. Nat Med. 2012;18:716-25. https://doi.org/10.1038/nm.2678
3. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. J Allergy Clin Immunol. 2011;127:355-60. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.037
4. Licari A, Castagnoli R, Brambilla I, Marseglia A, Tosca MA, Marseglia GL, Ciprandi G. Asthma Endotyping and Biomarkers in Childhood Asthma. Pediatr Allergy Immunol Pulmonol. 2018;31:44-55. https://doi.org/10.1089/ped.2018.0886
5. Esteban-Gorgojo I, Antolín-Amérigo D, Domínguez-Ortega J, Quirce S. Non-eosinophilic asthma: current perspectives. J Asthma Allergy. 2018;11:267-81. https://doi.org/10.2147/JAA.S153097
6. Hancock DG, Charles-Britton B, Dixon DL, Forsyth KD. The heterogeneity of viral bronchiolitis: A lack of universal consensus definitions. Pediatr Pulmonol. 2017;52:1234-40. https://doi.org/10.1002/ppul.23750
7. Guilbert TW, Mauger DT, Lemanske RF Jr. Childhood asthma-predictive phenotype. J Allergy Clin Immunol Pract. 2014;2:664-70. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.09.010
8. Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, Wright AL, Martinez FD. Wheezing and bronchial hyperresponsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. Lancet. 2008;372:1058-64. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61447-6
9. Granell R, Henderson AJ, Sterne JA. Associations of wheezing phenotypes with late asthma outcomes in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children: A population-based birth cohort. J Allergy Clin Immunol. 2016;138:1060-70. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.01.046
10. Savenije OE, Granell R, Caudri D, Koppelman GH, Smit HA, Wijga A, et al. Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA. J Allergy Clin Immunol. 2011;127:1505-12. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.02.002
11. Sonnappa S, Bastardo CM, Wade A, Saglani S, McKenzie SA, Bush A, et al. Symptom-pattern phenotype and pulmonary function in preschool wheezers. J Allergy Clin Immunol. 2010;126:519-26. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.04.018
12. Herr M, Just J, Nikasinovic L, Foucault C, Le Marec AM, Giordanella JP, Momas I. Risk factors and characteristics of respiratory and allergic phenotypes in early childhood. J Allergy Clin Immunol. 2012;130:389-96. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.05.054
13. Just J, Gouvis-Echraghi R, Couderc R, Guillemot-Lambert N, Saint-Pierre P. Novel severe wheezy young children phenotypes: boys atopic multiple-trigger and girls nonatopic uncontrolled wheeze. J Allergy Clin Immunol. 2012;130:103-10. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.02.041
14. Castro-Rodriguez JA. The Asthma Predictive Index: early

diagnosis of asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2011;11:157-61.
https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e3283464c4a
15. Christensen S, Jaffar Z, Cole E, Porter V, Ferrini M, Postma B, et al. Prenatal environmental tobacco smoke exposure increases allergic asthma risk with methylation changes in mice. Environ Mol Mutagen. 2017;58:423-33.
https://doi.org/10.1002/em.22097
16. Tsai HJ, Wang G, Hong X, Yao TC, Ji Y, Radovick S, et al. Early Life Weight Gain and Development of Childhood Asthma in a Prospective Birth Cohort. Ann Am Thorac Soc. 2018;15:1197-204.
https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201712-921OC
17. Pinto LA, Guerra S, Anto JM, Postma D, Koppelman GH, de Jongste JC, et al. Increased risk of asthma in overweight children born large for gestational age. Clin Exp Allergy. 2017;47:1050-6.
https://doi.org/10.1111/cea.12961
18. Hallit S, Leynaert B, Delmas MC, Rocchi S, De Blic J, Marguet C, et al. Wheezing phenotypes and risk factors in early life: The ELFE cohort. PLoS One. 2018;13:e0196711.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196711
19. Tham EH, Tan PT, Loo EXL, Goh AEN, Teoh OH, Yap F, et al. Early childcare enrollment and childhood wheezing phenotypes. Pediatr Allergy Immunol. 2018; 23.
https://doi.org/10.1111/pai.12983
20. Tagiyeva N, Devereux G, Fielding S, Turner S, Douglas G. Outcomes of Childhood Asthma and Wheezy Bronchitis. A 50-Year Cohort Study. Am J Respir Crit Care Med. 2016;193:23-30.
https://doi.org/10.1164/rccm.201505-0870OC
21. Tse SM, Rifas-Shiman SL, Coull BA, Litonjua AA, Oken E, Gold DR. Sex-specific risk factors for childhood wheeze and longitudinal phenotypes of wheeze. J Allergy Clin Immunol. 2016;138:1561-68.
https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.04.005
22. Spycher BD, Silverman M, Brooke AM, Minder CE, Kuehni CE. Distinguishing phenotypes of childhood wheeze and cough using latent class analysis. Eur Respir J. 2008;31:974-81.
https://doi.org/10.1183/09031936.00153507
23. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM,. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. N Engl J Med. 2003;349:1414-22.
https://doi.org/10.1056/NEJMoa022363
24. Just J, Saint-Pierre P, Gouvis-Echraghi R, Laoudi Y, Roufai L, Momas I, Annesi Maesano I. Childhood allergic asthma is not a single phenotype. J Pediatr. 2014;164:815-20.
https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.11.037
25. Roberts G, Patel N, Levi-Schaffer F, Habibi P, Lack G. Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study. J Allergy Clin Immunol. 2003;112:168-74.
https://doi.org/10.1067/mai.2003.1569
26. Simpson A, Tan VY, Winn J, Svensén M, Bishop CM, Heckerman DE, Buchan I, Custovic A. Beyond atopy: multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181:1200-6.
https://doi.org/10.1164/rccm.200907-1101OC
27. Lazic N, Roberts G, Custovic A, Belgrave D, Bishop CM, Winn J, et al. Multiple atopy phenotypes and their associations with asthma: similar findings from two birth cohorts. Allergy. 2013;68:764-70.
https://doi.org/10.1111/all.12134
28. Strachan DP, Butland BK, Anderson HR. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. BMJ. 1996;312:1195-9.
https://doi.org/10.1136/bmj.312.7040.1195
29. Just J, Bourgoin-Heck M, Amat F. Clinical phenotypes in asthma during childhood. Clin Exp Allergy. 2017;47:848-55.
https://doi.org/10.1111/cea.12939
30. Belgrave DC, Buchan I, Bishop C, Lowe L, Simpson A, Custovic A. Trajectories of lung function during childhood. Am J Respir Crit Care Med. 2014;189:1101-9.
https://doi.org/10.1164/rccm.201309-1700OC
31. Guiddir T, Saint-Pierre P, Purenne-Denis E, Lambert N, Laoudi Y, Couderc R, et al. Neutrophilic Steroid-Refractory Recurrent Wheeze and Eosinophilic Steroid-Refractory Asthma in Children. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(5):1351-61.
https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.02.003
32. Fitzpatrick AM, Teague WG, Meyers DA, Peters SP, Li X, Li H, et al. Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. J Allergy Clin Immunol. 2011;127:382-9.
https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.015
33. Just J, Gouvis-Echraghi R, Rouve S, Wanin S, Moreau D, Annesi-Maesano I. Two novel, severe asthma phenotypes identified during childhood using a clustering approach. Eur Respir J. 2012;40:55-60.
https://doi.org/10.1183/09031936.00123411
34. Deliu M, Yavuz TS, Sperrin M, Belgrave D, Sahiner UM, Sackesen C, et al. Features of asthma which provide meaningful insights for understanding the disease heterogeneity. Clin Exp Allergy. 2018;48:39-47.
https://doi.org/10.1111/cea.13014
35. Kappelle L, Brand PL. Severe episodic viral wheeze in preschool children: High risk of asthma at age 5-10 years. Eur J Pediatr. 2012;171:947-54.
https://doi.org/10.1007/s00431-011-1663-7
36. Fuchs O, Bahmer T, Rabe KF, von Mutius E. Asthma transition from childhood into adulthood . Lancet Respir Med. 2017;5:224-34.
https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30187-4

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2019;9(3):175-182
doi:10.5222/buchd.2019.35902

Özgün Araştırma / *Research Article*

# Non-Synchronized Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation (NIPPV) Versus Nasal Continuous Positive Airway Pressure (NCPAP) After Extubation in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome

**Özkan İlhan**
**Senem Alkan Özdemir**
**Sinem Akbay**
**Berat Kanar**
**Şeyma Memur**
**Meltem Bor**
**Esra Arun Özer**

## *Respiratuar Distres Sendromlu Preterm Bebeklerde Ekstübasyon Sonrası Non-Senkronize Nazal İntermitan Pozitif Basınçlı Ventilasyon (NIPPV) ile Nazal Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncının (NCPAP) Karşılaştırılması*

**ABSTRACT**

***Objective:*** *To determine whether non-synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) reduces the rates of extubation failure, compared to nasal continuous positive airway pressure (NCPAP), in preterm infants with respiratory distress syndrome (RDS).*
***Method:*** *This retrospective study included a total of 49 premature infants who were born at <32 gestational weeks with a birth weight of <1.500 g and required intubation due to RDS. The patients were followed up with NIPPV or NCPAP after extubation. The primary outcome was extubation failure within 48 hrs of extubation, while the secondary outcome was neonatal morbidities.*
***Results:*** *A total of 23 patients received NCPAP and 26 patients NIPPV following extubation. Demographic characteristics were similar in both NCPAP and NIPPV groups. Extubation failure was observed in five (21.7%) NCPAP, and in nine (34.6%) NIPPV patients, although any statistically significant intergroup difference was not detected (p=0.32). There were no significant intergroup differences as for post-extubation atelectasis, pneumothorax. Neonatal morbidities and mortality rates. However, the incidence of patent ductus arteriosus was statistically significantly higher in the NIPPV group (p<0.05). In none of the patients gastric or intestinal perforations were observed.*
***Conclusion:*** *It was concluded that NIPPV is not superior to NCPAP performed in preterm infants after extubation in reducing the incidence of reintubation and respiratory morbidities, including pneumothorax and post-extubation atelectasis.*

***Keywords:*** *Extubation failure, NCPAP, NIPPV, respiratory distress syndrome, preterm infants*

**ÖZ**

***Amaç:*** *Bu çalışmada, respiratuar distres sendromu (RDS) tanısı ile izlenen prematüre bebeklerde ekstübasyon sonrası non-senkronize nazal intermitan pozitif basınçlı ventilasyon (NIPPV) ile nazal devamlı pozitif havayolu basıncının (NCPAP) ekstübasyon başarısızlığını önlemedeki etkinliğini belirlemek amaçlanmıştır.*
***Yöntem:*** *Doğum sonrası RDS nedeniyle entübe olarak izlenen <32 gestasyonel hafta ve <1.500 g doğan toplam 49 prematüre bebek çalışmaya alındı ve retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar ekstübasyon sonrası NIPPV veya NCPAP modlarında izlendi. Ekstübasyon sonrası ilk 48 saatte ekstübasyon başarısızlığı primer sonuç, neonatal morbiditeler ise sekonder sonuç olarak belirlendi.*
***Bulgular:*** *Ekstübasyon sonrası 23 hasta NCPAP modunda, 29 hasta ise NIPPV modunda takip edildi. Her iki grup arasında demografik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ekstübasyon başarısızlığı, NCPAP ile izlenen 5 hastada (%21,7), NIPPV ile izlenen 9 hastada (%34,6) gözlendi, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmedi (p=0,32). Gruplar arasında ekstübasyon sonrası atelektazi, pnömotoraks, neonatal morbiditeler ve ölüm oranları açısından anlamlı fark yoktu, ancak patent duktus arteriozus insidansı NIPPV grubunda istatiksel olarak daha yüksekti (p<0,05). Gastrik veya intestinal perforasyon hastaların hiçbirinde gözlenmedi.*
***Sonuç:*** *Preterm bebeklerde ekstübasyon sonrası NIPPV'nin reentübasyon insidansını ve pnömotoraks, postekstübasyon atelektazi gibi neonatal morbiditeleri azaltmada NCPAP'den üstün olmadığı sonucuna varılmıştır.*

***Anahtar kelimeler:*** *Ekstübasyon başarısızlığı, NCPAP, NIPPV, respiratuar distres sendromu, preterm bebek*

**Alındığı tarih:** 31.08.2018
**Kabul tarihi:** 26.12.2018
**Online Yayın tarihi:** 06.12.2019

**Özkan İlhan**
Harran Üniversitesi Hastanesi,
Neonatolojji Kliniği,
Şanlıurfa - Türkiye
✉ ozkanilhan-83@hotmail.com
**ORCİD:** 0000-0002-6124-9796

**S. Alkan Özdemir** 0000-0003-0474-7120
*Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, İzmir, Türkiye*

**S. Akbay** 0000-0003-1266-320X
**B. Kanar** 0000-0001-7886-8932
**Ş. Memur** 0000-0001-6099-7496
*Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, İzmir, Türkiye*

**M. Bor** 0000-0002-4171-2149
*Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye*

**E. Arun Özer** 0000-0003-2634-7136
*Celal Bayar Ünivesitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji Biim Dalı, Manisa, 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

Neonatal endotracheal intubation and ventilation are usually administered within the first days of life in preterm infants; however, they are associated with increased rates of pulmonary morbidities including subglottic stenosis, respiratory infections, ventilator-induced lung injuries, and increased risk of chronic lung diseases. There is also an increased risk of mortality or survival with neurological disability in cases of prolonged mechanical ventilation in extremely-low-birth-weight infants [1-3]. Therefore, early weaning from invasive ventilatory support should be considered to reduce morbidity and mortality rates in this population.

Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) and nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) have been widely used in preterm infants as a mode of noninvasive ventilation after extubation [4-6]. CPAP improves $PaO_2$, decreases airway resistance, improves obstructive apnea, and stabilizes the chest wall and reduces its distortion by increasing the functional residual capacity [7]. In two recent studies, authors declared that infants extubated to perform NCPAP compared to headbox oxygen, had reduced requirement for invasive ventilatory support and endotracheal reintubation [8,9]. Nonetheless, respiratory support with NCPAP following extubation in these infants was associated with 40% failure rates at one week [10].

Synchronized or non-synchronized NIPPV may be applied to the infants to assist their breathing efforts; however, the use of synchronized NIPPV (SNIPPV) requires special expensive equipment that is unavailable in our hospital [11]. Therefore, in the present study, we aimed to determine and compare the effects of NCPAP and NIPPV in preterm infants after extubation on extubation failure and respiratory morbidities in our center.

## MATERIALS and METHODS

### Study population

This retrospective study was conducted at Level III Neonatal Intensive Care Unit of Tepecik Training and Research Hospital between January 2014 and December 2014. The study was approved by the Ethics Committee of Tepecik Training and Research Hospital and a written informed consent was obtained from parents. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

A total of 49 premature infants born at <32 gestational weeks with a birth weight of <1.500 g and required intubation due to respiratory distress syndrome (RDS) within six hours of birth were included in this study. Those with major congenital anomalies, asphyxia, congenital heart disease, cardiovascular instability, and orofacial anomalies were excluded.

### Study design

In cases requiring endotracheal intubation in the delivery room, surfactant was administered (Curosurf®, 200 mg/kg) as prophylaxis. Invasive ventilation support was initiated with synchronized intermittent positive pressure ventilation (SIPPV) using a Babylog 8000 plus ventilator (Drager Medical Inc, Drager and Siemens Company, Germany). In the weaning phase, synchronized intermittent mandatory ventilation (SIMV) was administered. Repeated doses of surfactant were administered, if the infant required ≥0.40 fraction of inspired oxygen ($FiO_2$) to maintain a target $O_2$ saturation level of 90 to 95%. All patients were administered a loading dose of 20 mg/kg caffeine citrate and a maintenance dose of 5 mg/kg/d from birth until 34 weeks of gestation. The infants were considered eligible for extubation if they were maintaining $SpO_2$ of 90 to 95% on a $FiO_2$ of <0.4 and $PaCO_2$ <55 mmHg with following ventilatory settings;

1. For infants weighing <1000 g: mean airway pressure (MAP), ≤6 $cmH_2O$; peak inflation pressure (PIP), ≤10 $cmH_2O$, and the ventilatory rate of ≤40/min.
2. For infants weighing ≥1000 g: MAP, ≤7 $cmH_2O$; PIP, ≤13 $cmH_2O$, and the ventilatory rate of ≤30/min.

Both CPAP and NIPPV were delivered via binasal short prong of devices using a Babylog 8000 plus ventilator. NCPAP was set at 5-6 $cmH_2O$ and NIPPV at non-synchronized mode, at a rate of 40-50 breaths/min, inspiratory time of 0.4 sec, positive end-expiratory pressure (PEEP) of 5 to 6 $cmH_2O$, PIP of 2 $cmH_2O$ above the pre-extubation PIP and a flow rate

of 8 to 10 L/min. The $FiO_2$ was adjusted continuously to keep oxygen saturation measured with pulse oximetry between 90 and 95%. The orogastric tube was used in both groups to avoid gastric distension. Arterial blood gas (ABG) was measured 60 min after extubation. Then, blood gas values were obtained at least once every 6-12 hrs within the first 24 hrs after extubation and for minimal handling, as clinically indicated. The infants were weaned from noninvasive ventilation based on the following criteria: in the NIPPV group, once the infant had ventilator settings of PIP of 14 $cmH_2O$, respiratory rate of 30/min, $FiO_2$ of <0.4 with an acceptable clinical evidence and ABG values; in the NCPAP group, $FiO_2$ <0.4 with an acceptable clinical evidence and ABG values for 24 hours.

**Data acquisition, primary and secondary outcomes**

Clinical data including gestational age, birth weight, gender, mode of delivery, multiple pregnancies, use of antenatal corticosteroids, need for repeated doses of surfactant, ventilator mode and settings, severity of RDS (radiographic classification) and blood gases were collected from patient files.

The primary outcome was extubation failure within 48 hrs of extubation. Extubation failure was defined as the failed noninvasive respiratory support and the need for reintubation and mechanical ventilation within 48 hrs of extubation. Reintubation criteria were as follows: severe respiratory acidosis (pH <7.25, $PaCO_2$ >60 mmHg); $SpO_2$ of <90% with $FiO_2$ of ≥60%, recurrent apnea (cessation of breathing for >20 seconds or >10 seconds if associated with cyanosis and/or bradycardia with a heart rate <100 bpm) or severe apnea requiring bag and mask ventilation, frequent episodes of desaturations ($SpO_2$ ≤85%), which did not respond to maximum adjusting of ventilator settings.

The secondary outcomes associated with respiratory support including duration of NCPAP/NIPPV, and invasive ventilation, postextubation atelectasis (newly developed atelectasis within 48 hrs after extubation), incidence of pneumothorax, bronchopulmonary dysplasia (BPD) defined as oxygen requirement at 36 weeks corrected for gestational age [12], and other outcomes including intraventricular hemorrhage (IVH) grade 3 and 4, grading according to Papile et al. [13] periventricular leukomalacia, necrotizing enterocolitis (NEC) according to Bell stage 2 and 3 [14], patent ductus arteriosus (PDA) confirmed by echocardiography, retinopathy of prematurity (ROP) requiring laser therapy, presence of clinical sepsis or culture-proven late-onset sepsis, duration of hospitalization, mortality and BPD/death (defined as BPD or death at <36 weeks of postmenstrual age) were retrieved from the medical records. Echocardiographic criteria for hemodynamically significant PDA (hsPDA) included an increased left atrial diameter compared with the aortic root (left atrium-to-aortic-root ratio ≥1.5), visualization of the patent ductus arteriosus (PDA) (≥1.5 mm), and evidence of left-to-right blood flow through the open duct. hsPDA was treated with ibuprofen or paracetamol. The indication for surgical ligation of PDA included failure of medical treatment, however, none of the patients underwent surgical treatment.

**Statistical analysis**

Statistical data were analyzed by using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 18.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL). Data were expressed as mean±standard deviation. Continuous variables were compared by using Student-t test or Mann-Whitney U-test. Categorical variables were analyzed by chi-square test or Fisher's exact test. A p value of <0.05 was accepted as statistically significant.

## RESULTS

Of 49 enrolled infants, 23 received NCPAP and 26 NIPPV following extubation. The mean gestational age of the whole study group was 27.3±2.2 weeks and the mean birth weight was 1018±253 g. Baseline characteristics including gestational age, birth weight, gender, mode of delivery, multiple pregnancies, antenatal corticosteroid administration, and severity of RDS were comparable between the NCPAP and NIPPV groups (Table 1).

Extubation failure was observed in five (21.7%) NCPAP and in nine (34.6%) NIPPV patients, although it did not reach statistical significance (p=0.32). The shortest and the longest extubation times for NCPAP were 24 hrs and 336 hrs, respectively. The shortest and the longest extubation times for NIPPV were 24 hrs and 432 hrs, respectively. Duration of both nonin-

**Table 1. Demographic features of the patients.**

| | NCPAP (n=23) | NIPPV (n=26) | P |
|---|---|---|---|
| Gestational age (weeks)* | 27.8±2.1 | 26.9±2.3 | 0.14 |
| Birth weight (g)* | 1049.1±218 | 992.3±281 | 0.36 |
| Gender (male/female) | 12/11 | 15/11 | 0.70 |
| Type of delivery (vaginal/sectio) | 3/20 | 5/21 | 0.56 |
| Apgar score at 1 min* | 6.13±0.81 | 5.84±1.15 | 0.33 |
| Apgar score at 5 min* | 8.08±0.94 | 7.65±1.35 | 0.20 |
| Premature rupture of membranes > 18 h, n (%) | 4 (17.4) | 5 (19.2) | 0.86 |
| Maternal preeclampsia, n (%) | 8 (34.8) | 9 (34.6) | 0.99 |
| Multiple pregnancies, n (%) | 4 (17.3) | 6 (23.0) | 0.62 |
| Complete antenatal steroid, n (%) | 8 (34.7) | 4 (15.3) | 0.11 |
| Severe RDS (Stage 3-4), n (%) | 9 (39.1) | 7 (26.3) | 0.36 |
| Small for gestational age, n (%) | 4 (17.3) | 2 (7.6) | 0.30 |
| Duration of non-invasive ventilation (h)* | 275.4±241.5 | 390.4±315.1 | 0.14 |
| Duration of intubation (h)* | 79. 3±93.3 | 107.0±119.7 | 0.39 |
| Duration of hospitalization (day)* | 68.9±29.9 | 60.8±34.0 | 0.30 |

**Data are presented as mean ± standard deviation. NIPPV: Nasal intermittent positive pressure ventilation; NCPAP: Nasal continuous positive airway pressure. RDS: Respiratory distress syndrome*

**Table 2. Comparison of neonatal outcomes between study groups.**

| | NCPAP (n=23) | NIPPV (n=26) | P |
|---|---|---|---|
| Extubation failure, n (%) | 5/23 | 9/26 | 0.32 |
| Intraventricular hemorrhage, grade > 2, n (%) | 6/23 | 7/26 | 0.94 |
| Periventricular leukomalacia, n (%) | 1/22 | 2/23 | 0.10 |
| HS patent ductus arteriosus*, n (%) | 7/23 | 16/25 | 0.01 |
| Retinopathy of prematurity, n (%) | 5/22 | 5/21 | 0.25 |
| Necrotizing enterocolitis, n (%) | 3/23 | 2/25 | 0.91 |
| Bronchopulmonary dysplasia, n (%) | 16/22 | 16/21 | 0.21 |
| Bronchopulmonary dysplasia/death, n (%) | 17/23 | 20/26 | 0.80 |
| Post-extubation atelectasis, n (%) | 5/23 | 3/26 | 0.34 |
| Pneumothorax, n (%) | 1/23 | 2/26 | 0.63 |
| Pneumonia, n (%) | 8/23 | 9/26 | 0.99 |
| Culture proven sepsis, n (%) | 15/23 | 14/26 | 0.42 |
| Mortality, n (%) | 1/23 | 6/26 | 0.06 |

*HS: Hemodynamically significant, *: Statistically significant, NIPPV: Nasal intermittent positive pressure ventilation; NCPAP: Nasal continuous positive airway pressure.*

**Table 3. Subgroup analyses between study groups.**

| **Birth weight < 1000 g** | **NCPAP (n=9)** | **NIPPV (n=13)** | **P** |
|---|---|---|---|
| Birth weight (g)* | 835.5±79.8 | 757.6±106.2 | 0.07 |
| Apgar score at 1 min* | 5.33±0.50 | 5.15±0.98 | 0.62 |
| Apgar score at 5 min* | 7.11±0.60 | 6.92±1.38 | 0.70 |
| Premature rupture of membranes > 18 h, n (%) | 2 (22.2) | 3 (23.1) | >0.99 |
| Maternal preeclampsia, n (%) | 3 (33.3) | 5 (38.5) | 0.80 |
| Extubation failure, n (%) | 4 (44.4) | 9 (69.2) | 0.24 |
| Duration of non-invasive ventilation (h)* | 413.3±302.5 | 522.4±368.9 | 0.47 |
| Duration of intubation (h)* | 157.3±110.0 | 182.7±130.5 | 0.63 |
| Duration of hospitalization (day)* | 92.0±24.1 | 69.0±42.1 | 0.15 |
| HS patent ductus arteriosus, n (%) | 3 (33.3) | 9 (69.2) | 0.09 |
| Bronchopulmonary dysplasia, n (%) | 9/9 | 10/13 | 0.24 |
| **Birth weight ≥ 1000 g** | **NCPAP (n=14)** | **NIPPV (n=13)** | **P** |
| Birth weight (g)* | 1186.4±158.7 | 1226.9±186.9 | 0.54 |
| Apgar score at 1 min* | 6.64±0.49 | 6.53±0.87 | 0.70 |
| Apgar score at 5 min* | 8.71±0.46 | 8.38±0.86 | 0.22 |
| Premature rupture of membranes > 18 h, n (%) | 2 (14.3) | 2 (15.4) | >0.99 |
| Maternal preeclampsia, n (%) | 5 (35.7) | 4 (30.8) | 0.78 |
| Extubation failure, n (%) | 1 (7.1) | 0 | >0.99 |
| Duration of non-invasive ventilation (h)* | 186.8±144.0 | 258.4±181.7 | 0.26 |
| Duration of intubation (h)* | 29.1±19.2 | 31.3±20.5 | 0.77 |
| Duration of hospitalization (day)* | 54.1±23.4 | 52.6±22.0 | 0.87 |
| HS patent ductus arteriosus, n (%) | 4/14 | 7/12 | 0.17 |
| Bronchopulmonary dysplasia, n (%) | 7/13 | 6/11 | 0.79 |

**Data are presented as mean ± standard deviation. HS: Hemodynamically significant, NIPPV: Nasal intermittent positive pressure ventilation; NCPAP: Nasal continuous positive airway pressure.*

vasive and invasive ventilation was longer in the NIPPV group (390 hrs and 107 hrs, respectively) than the NCPAP group (275 hrs and 79 hrs, respectively); however, any statistically significant intergroup difference was not found (p=0.14 and p=0.39; respectively). There were no significant differences in the rate of respiratory morbidities including pneumothorax, post-extubation atelectasis, and BPD between the groups (p=0.63, p=0.34 and p=0.21; respectively). In addition, there was no statistically significant intergroup difference in the rate of mortality and BPD/death. Both groups were also comparable in terms of the incidence of IVH, PVL, NEC, ROP, and sepsis (p=0.94, p=0.10, p=0.91, p=0.25 and p=0.42; respectively). As some patients died before the 28$^{th}$ day after birth, they could not be evaluated for BPD and ROP. However, the incidence of PDA was statistically higher in the NIPPV group, compared to the NCPAP group ($p<0.05$) (Table 2). None of the patients had gastric or intestinal perforation during the study period.

On analysis of subgroup of patients weighing less than 1000 g, the patients in the NIPPV group had higher birth weights than the NCPAP group, but any significant differences were not noted between the two study groups as for birth weights (p=0.07). Incidence of extubation failure was higher in the NIPPV group, without significant intergroup differences (p=0.24). While 92.8% of the infants with extubation failure was under 1000 g at birth (Table 3).

## DISCUSSION

Although mechanical ventilation is the primary treatment modality for preterm infants with respiratory failure, it may cause upper airway injury, pulmonary injury, BPD, sepsis, and adverse neurodevelopmental outcomes. Therefore, attempts at extubation should be performed as early as possible [15-17]. In immature infants, weaning from mechanical ventilation is extremely difficult, since they mostly have inconsistent respiratory drive, a weak respiratory pump, and immature and damaged lungs [18]. Extubation failure is associated with an increased risk for mortality, prolonged intensive care unit stay, and poor outcomes [19]. Therefore, successful extubation may provide long-term favorable outcomes in preterm infants.

Various modes of noninvasive mechanical ventilation have been used to provide respiratory support in preterms after extubation. Several studies evaluated the efficacy of NCPAP after extubation to prevent extubation failure and to decrease requirement for intubation. Most of these studies showed that NCPAP had beneficial effects on respiratory functions and the prevention of atelectasis following extubation [7]. NIPPV is a form of noninvasive ventilation which augments the beneficial effects of NCPAP by combining it with ventilatory inflations, thereby, reducing the need for endotracheal tube ventilation and reintubation [8,20].

In our study, we could not find any statistically significant difference in the extubation failure rates between the NCPAP and NIPPV groups following extubation. In addition, there was no significant difference between the two groups in terms of the duration of noninvasive ventilation and mechanical ventilation. Our findings were not consistent with most of the studies and meta-analysis that compared NIPPV and NCPAP after extubation in preterm infants [11,21,22]. This inconsistency may be due to small sample size of our study and its being a single-centered design, and higher incidence of hsPDA in the NIPPV group. Although there were no significant differences, the NIPPV group had lower gestational age and lower birth weight, therefore, there could be no difference between the two groups with regard to extubation failure and duration of ventilation. If we had had bigger sample size, differences for gestational age and birth weight between the study groups may have been statistically significant and we may have found difference among the groups in terms of extubation failure. In a meta-analysis by Lemyre et al. [21], 10 studies comparing extubation of infants to NIPPV or NCPAP were evaluated. The authors showed that either non-synchronized or synchronized noninvasive ventilation reduced the incidence of extubation failure more effectively, compared to NCPAP. In another study by Kahramaner et al. [22] on preterm infants, NIPPV showed more favorable results than NCPAP in reducing the need for reintubation within 48 h of extubation. Barrington et al. [11] also compared nasal SIMV and NCPAP in infants of <1251 g birth weight after 72 hrs of extubation and found that the NCPAP group had a higher

incidence of failed extubation than the nasal SIMV group. Consistent with our results, Jasani et al. [23] showed that, compared to NCPAP, the use of NIPPV did not reduce the need for reintubation and mechanical ventilation during the first 72 hrs of extubation. In addition, Komatsu et al. [6] reported that there was no statistically significant difference between the two methods of noninvasive ventilation performed after extubation.

As our hospital did not have an unit for delivery, all infants were transported with vehicles provided by Neonatal Emergency Transport Service of Izmir 112 Call Center to our neonatal intensive care unit. According to the literature, the transported infants have more severe respiratory distress over the first 72 hours of life, and there is a trend towards more severe long-term respiratory morbidity in these infants [24]. The newborns who were transported after birth have greater need for ventilatory support, and they are associated with longer duration of ventilation and hospitalization compared with those non-transported infants. Incidence of IVH, PDA, sepsis and BPD is higher in transported preterms than non-transported preterms, as well [25]. These unfavorable effects of transport may have contributed to failure of extubation, and may have effected our results.

Succes of extubation is also associated with preextubation ventilatory parameters including ventilatory rate, PIP, PEEP, MAP and $FiO_2$. Spasojevic et al. [26] showed that PIP of 18.4 $cmH_2O$ was better than PIP of 16.7 $cmH_2O$ on preventing extubation faiure without significant difference in very-low birthweight newborns. Tapia-Rombo et al. [27] reported that PIP should be ≥14 $cmH_2O$ to attempt extubation in preterm infants with BPD. In a study by Wang et al. [28], it was stated that the preextubation MAP values were higher and the respiratory rates were lower in extremely low birthweight newborns who were extubated successfully compared to the ones with failed extubations. In our study, birth weights of 92.8% of infants with extubation failure was under 1000 g. The PIP and MAP values were lower, and ventilatory rate was higher prior to extubation in preterm infants with birth weights less than 1000 g compared with those more than 1000 g. Although extubation failure in extremely low birth weight infants is associated with birth weight, we thought higher incidence of extubation failure in these infants may also be due to ventilator settings adjusted before extubation. The maternal risk factors such as hypertensive disorders and prolonged premature rupture of membranes (PPROM) may affect the infants' clinical condition. In our study, the incidence of maternal risk factors were similar to the results of other studies' [22,23]. We could not find any significant differences with regard to rates of hypertensive disorders and PPROM between the two study groups. Costa et al. [29] showed that lower levels of Apgar score at 5 minutes are associated with extubation failure in newborn infants. But, in the present trial, 1, and 5-minute-Apgar scores were similar between the study groups.

In the literature, gastrointestinal complications such as abdominal distension, feeding intolerance, NEC, and intestinal perforation did not differ between the neonates assigned to NIPPV or NCPAP following extubation [6,11,21-23]. Although there is a limited number of data on abdominal distension and feeding intolerance in our study, intestinal perforation was not observed in any of the infants. We also did not find any statistically significant difference in the NEC rates between the two groups. Furthermore, we did not detect significant differences in the rates of neonatal morbidities including sepsis, pneumothorax, IVH, ROP, BPD, BPD/death rates or mortality between the groups. Nonetheless, consistent with the study of Komatsu et al. [6], the incidence of hsPDA was higher in the NIPPV group, compared to the NCPAP group in our study. hsPDA was defined as the ductus arteriosus having a diameter of ≥1.5 mm and a ratio of ≥1.5 between the size of the left atrium and the diameter of the aortic root and diastolic reversal of blood flow in the aorta on portable echocardiography [30]. All of our patients with hsPDA were administered medical treatment without need for surgery. Similar rates of neonatal morbidities in both groups in our study show the safety of NIPPV. We thought that the higher incidence of PDA in the NIPPV group might be due to lower gestational age and birth weight in the NIPPV group in comparison with the NCPAP group.

Both the aforementioned studies showed that there was no significant difference in the rate of sepsis, air leak syndromes, IVH, and ROP between the

groups [22,23]. In a meta-analysis including 10 studies, the authors could not demonstrate significant reduction in the rates of BPD/death between the groups, although air leaks decreased in preterms in the NIPPV group [21]. Unlike our study, previous studies reported higher rates of BPD in preterms assigned to the NCPAP rather than NIPPV [5,11,23,30]. In contrast to our study, Kahramaner et al. [22] found a statistically significantly lower incidence of mortality in the NIPPV group when compared to the NCPAP group. Several studies used SNIPPV for the initial treatment of RDS and as a mode of noninvasive ventilation following extubation [5,31-34]. Gizzi et al. [35] reported that SNIPPV effectively reduced the incidence of desaturation, bradycardia, and central apnea episodes in preterm infants, compared to NIPPV and NCPAP. In a study by Huang et al. [34], synchronized noninvasive ventilation improved gas exchange and reduced the respiratory effort after extubation in preterms recovering from RDS, compared to non-synchronized nasal ventilation. Dumpa et al. [33] also evaluated SNIPPV and NIPPV for neonatal outcomes, and they could not find significant differences in the rates of PDA, IVH, PVL, ROP, NEC, and BPD/death between the two groups. The use of SNIPPV mode requires special expensive equipment which was not available in our center, therefore in the present study we used NIPPV mode.

Nonetheless, there are some limitations to this study. The study was designed retrospectively and conducted at a single center with a relatively small sample size, which might have affected the statistical power of the results. The data for gastrointestinal complications, such as feeding intolerance and abdominal distension were limited. Finally, the mode of SNIPPV may have been more appropriate than non-synchronized NIPPV mode, if we had special equipment for synchronization.

In conclusion, our study results suggest that NIPPV is not superior to NCPAP in preterm infants after extubation in reducing the incidence of reintubation and respiratory morbidities, such as pneumothorax and post-extubation atelectasis. Further, large-scale studies are needed to evaluate the methods of noninvasive ventilation which can possibly reduce extubation failure.

**Etik Kurul Onayı:** T.C. Sağlık Bakanlığı İzmir İli Kuzey bölgesi Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği S.B.Ü. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu onayı alınmıştır (2017/13).
**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını ifade etmişlerdir.
**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için maddi destek alınmadığını beyan etmişlerdir.
**Hasta Onamı:** Hastaların bilgilendirilmiş onamı ailelerden alınmıştır.

**Ethics Committee Approval:** T.C. Ministry of Health İzmir Province Northern Region Public Hospitals Association General Secretariat S.B.Ü. Ethics Committee of İzmir Tepecik Training and Research Hospital was approved (2017/13).
**Conflict of Interest:** The authors have stated that they have no conflict of interests.
**Funding:** The authors declared that this study received no financial support.
**Informed Consent:** Informed consent of the patients was obtained from parents.

## REFERENCES

1. Owen LS, Morley CJ, Davis PG. Neonatal nasal intermittent positive pressure ventilation: what do we know in 2007. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007;92(5):414-8. https://doi.org/10.1136/adc.2007.117614
2. Walsh MC, Morris BH, Wrage LA, et al. Extremely low birthweight neonates with protracted ventilation: mortality and 18-month neurodevelopmental outcomes. J Pediatr. 2005;146(6):798-804. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.01.047
3. Et Laughon MM, Langer JC, Bose CL, et al. Prediction of bronchopulmonary dysplasia by postnatal age in extremely premature infants. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(12):1715-22. https://doi.org/10.1164/rccm.201101-0055OC
4. Friedlich P, Lecart C, Posen R, Ramicone E, Chan L, Ramanathan R. A randomized trial of nasopharyngeal-synchronized intermittent mandatory ventilation versus nasopharyngeal continuous positive airway pressure in very low birth weight infants after extubation. J Perinatol. 1999;19(6 Pt 1):413-8. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10685270 https://doi.org/10.1038/sj.jp.7200205
5. Khalaf MN, Brodsky N, Hurley J, Bhandari V. A prospective randomized, controlled trial comparing synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation versus nasal continuous positive airway pressure as modes of extubation. Pediatrics. 2001;108(1):13-7. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11433048. https://doi.org/10.1542/peds.108.1.13
6. Komatsu DF, Diniz EM, Ferraro AA, Ceccon ME, Vaz FA. Randomized controlled trial comparing nasal intermittent positive pressure ventilation and nasal continuous positive airway pressure in premature infants after tracheal extubation. Rev Assoc Med Bras. 2016;62(6):568-74.

https://doi.org/10.1590/1806-9282.62.06.568
7. Bancalari E, Moral T del. Continuous positive airway pressure: early, late, or stay with synchronized intermittent mandatory ventilation? J Perinatol. 2006;26:33-7. https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211471
8. Davis PG, Morley CJ, Owen LS. Non-invasive respiratory support of preterm neonates with respiratory distress: Continuous positive airway pressure and nasal intermittent positive pressure ventilation. Semin Fetal Neonatal Med. 2009;14(1):14-20. https://doi.org/10.1016/j.siny.2008.08.003
9. Davis PG, Henderson-Smart DJ. Nasal continuous positive airways pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2003;3:CD000143. https://doi.org/10.1002/14651858.CD000143
10. Stefanescu BM, Murphy WP, Hansell BJ, Fuloria M, Morgan TM, Aschner JL. A randomized, controlled trial comparing two different continuous positive airway pressure systems for the successful extubation of extremely low birth weight infants. Pediatrics. 2003;112(5):1031-8. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14595042. https://doi.org/10.1542/peds.112.5.1031
11. Barrington KJ, Bull D, Finer NN. Randomized trial of nasal synchronized intermittent mandatory ventilation compared with continuous positive airway pressure after extubation of very low birth weight infants. Pediatrics. 2001;107(4):638-41. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11335736. https://doi.org/10.1542/peds.107.4.638
12. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163(7):1723e9. https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.7.2011060
13. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. J Pediatr. 1978;92(4):529-34. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/305471. https://doi.org/10.1016/S0022-3476(78)80282-0
14. Bell MJ. Neonatal necrotizing enterocolitis. N Engl J Med. 1978;298(5):281e2. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/619275. https://doi.org/10.1056/NEJM197802022980519
15. Donn SM, Sinha SK. Assisted ventilation and its complications. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. Fanaroff & Martin's Neonatal-Perinatal Medicine, 10th ed. Saunders: Elsevier 2015;1087-112.
16. Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG, Kirpalani H. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2014;9:CD003212. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003212.pub2
17. Cummings JJ, Polin RA, AAP the Committee on Fetus and Newborn. Noninvasive Respiratory Support. Pediatrics. 2016;137(1):e20153758. https://doi.org/10.1542/peds.2015-3758
18. Bancalari E, Claure N. Principles of respiratory monitoring and therapy. In: Gleason CA, Devaskar SU, editors. Avery's Diseases of the Newborn, 9th ed. Saunders: Elsevier 2012;612-30. https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-0134-0.10045-9
19. Epstein SK, Ciubotaru RL, Wong JB. Effect of failed extubation on the outcome of mechanical ventilation. Chest. 1997;112(1):186-92. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9228375. https://doi.org/10.1378/chest.112.1.186
20. Bhandari V. Nasal intermittent positive pressure ventilation in the newborn: review of literature and evidence-based guidelines. J Perinatol. 2010;30(8):505-12. https://doi.org/10.1038/jp.2009.165
21. Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG, Kirpalani H. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2017;2:CD003212. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003212.pub3
22. Kahramaner Z, Erdemir A, Turkoglu E, Coşar H, Sutcuoglu S, Ozer EA. Unsynchronized nasal intermittent positive pressure versus nasal continuous positive airway pressure in preterm infants after extubation. J Matern Fetal Neonatal Med. 2014;27(9):926-9. https://doi.org/10.3109/14767058.2013.846316
23. Jasani B, Nanavati R, Kabra N, Rajdeo S, Bhandari V. Comparison of non-synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation versus nasal continuous positive airway pressure as post extubation respiratory support in preterm infants with respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016;29(10):1546-51. https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1059809
24. Harding JE, Morton SM. Adverse effects of neonatal transport between level III centres. J Paediatr Child Health. 1993;29(2):146-9. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8489796 https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.1993.tb00469.
25. Shlossman PA, Manley JS, Sciscione AC, Colmorgen GH. An analysis of neonatal morbidity and mortality in maternal (in utero) and neonatal transports at 24-34 weeks' gestation. Am J Perinatol. 1997;14(8):449-56. https://doi.org/10.1055/s-2007-994178
26. Spasojevic S, Doronjski A. Risk factors associated with failure of extubation in very-low-birth-weight newborns. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018;31(3):300-4. https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1285884
27. Tapia-Rombo CA, Hernández-Gutiérrez AL. Associated factors to extubation failure of neonates and infants with bronchopulmonary dysplasia. Rev Invest Clin. 2012;64(3):262-74. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23045949.
28. Wang SH, Liou JY, Chen CY, Chou HC, Hsieh WS, Tsao PN. Risk factors for extubation failure in extremely low birth weight infants. Pediatr Neonatol. 2017;58(2):145-50. https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2016.01.006
29. Costa AC, Schettino Rde C, Ferreira C. Predictors of extubation failure and reintubation in newborn infants subjected to mechanical ventilation. Rev Bras Ter Intensiva. 2014;26(1):51-6. https://doi.org/10.5935/0103-507X.20140008
30. Oncel MY, Yurttutan S, Erdeve O, et al. Oral paracetamol versus oral ibuprofen in the management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. J Pediatr. 2014;164(3):510-4.e1. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.11.008
31. Moretti C, Gizzi C, Papoff P, et al. Comparing the effects of nasal synchronized intermittent positive pressure ventilation (nSIPPV) and nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) after extubation in very low birth weight infants. Early Hum Dev. 1999;56(2-3):167-77. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10636595. https://doi.org/10.1016/S0378-3782(99)00046-8
32. Sai Sunil Kishore M, Dutta S, Kumar P. Early nasal intermittent positive pressure ventilation versus continuous positive airway pressure for respiratory distress syndrome. Acta Paediatr. 2009;98(9):1412-5. https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01348.x
33. Dumpa V, Katz K, Northrup V, Bhandari V. SNIPPV vs NIPPV: does synchronization matter? J Perinatol. 2012;32(6):438-42. https://doi.org/10.1038/jp.2011.117
34. Huang L, Mendler MR, Waitz M, Schmid M, Hassan MA, Hummler HD. Effects of synchronization during noninvasive intermittent mandatory ventilation in preterm ınfants with respiratory distress syndrome immediately after extubation. Neonatology. 2015;108(2):108-14. https://doi.org/10.1159/000431074
35. Gizzi C, Montecchia F, Panetta V, et al. Is synchronised NIPPV more effective than NIPPV and NCPAP in treating apnoea of prematurity. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2015;100(1):F17-23. https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-305892

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2019;9(3):183-190
doi:10.5222/buchd.2019.21704

Özgün Araştırma / *Research Article*

# Iron, Folate and Vitamin B12 Status of Children and Adolescents: Single Center Study in the Aegean Region

**Ayfer Çolak**
**Merve Zeytinli Akşit**
**Neşe Şimşek**
**Pınar Bilgi**
**Murat Anıl**

## *Çocuk ve Ergenlerin Demir, Folat ve Vitamin B12 Durumları: Ege Bölgesinde Tek Merkez Çalışması*

**ABSTRACT**

***Objective:*** *Although anemia is frequently seen in children, there isn't adequate number of study related with this issue. In this study, we aimed to investigate iron, folate and vitamin B12 status in children and adolescents in a single center in the Aegean region of our country.*
***Method:*** *We retrospectively evaluated the children without chronic disease who were admitted to our hospital between 2008-2016 (n=7310). Ferritin, iron and iron binding capacity were measured by Olympus 2700 analyzer. Folate and vitamin B12 were measured using Immulite 2000 and Cobas E411 analyzer, respectively. MCV and hemoglobin were measured with Beckman Coulter LH750. Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U tests were used for comparison between groups.*
***Results:*** *Children (2743 boys, and 4567 girls) aged between 1-18 years old were screened. The percentage of iron, folate, vitamin B12 and combined iron and vitamin B12 deficiencies were found to be 21.7%, 8%, 16.9%, and 4.7% respectively, while 18.8% of all children were in the anemic group. The incidence of combined iron and vitamin B12 in anemic group was found to be high (10.2%), although anemic and non-anemic groups were similar with respect to vitamin B12 and folate deficiencies.*
***Conclusion:*** *Iron deficiency may mask the megaloblastic anemia caused by vitamin B12 and folate deficiency. Effective preventive social nutrition programs may be useful in preventing anemia.*

***Keywords:*** *Anemia, iron deficiency, folate deficiency, vitamin B12 deficiency, macrocytosis*

**ÖZ**

***Amaç:*** *Anemi çocuklarda sık görülmekle birlikte, bu konuda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmamızda, ülkemizin Ege bölgesindeki tek merkezde çocuk ve ergenlerde demir, folat ve B12 vitamini durumunu araştırmayı amaçladık.*
***Yöntem:*** *2008-2016 yılları arasında hastanemize başvuran, kronik hastalığı olmayan (n=7310) çocuklar retrospektif olarak değerlendirildi. Ferritin, demir ve demir bağlama kapasitesi Olympus 2.700 analizöründe; folat ve vitamin B12 ise sırasıyla Siemens Immulite 2000 ve Roche Cobas E 411 analizörü ile ölçülmüştür. MCV ve hemoglobin Beckman Coulter LH 750 hematoloji cihazında analiz edildi. Gruplar arası karşılaştırmada, Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testi kullanıldı.*
***Bulgular:*** *Yaşları 1 ile 18 arasında olan çocuklar (2743 erkek ve 4567 kız) tarandı. Çocuklarda demir, folat ve B12 vitamin eksiklikleri sırasıyla %21,7, %8 ve %16,9, kombine demir ve vitamin B12 eksikliği %4,7 bulundu. Tüm çocukların %18,8'i anemik grupta bulunuyordu. Anemik olan ve olmayan grupta vitamin B12 ve folat eksikliği yüzdeleri benzer olmasına rağmen, anemik grupta kombine demir ve vitamin B12 insidansı yüksek (%10,2) bulundu.*
***Sonuç:*** *Demir eksikliği, B12 vitamini ve folat eksikliği nedeniyle oluşan megaloblastik anemiyi maskeleyebilir. Aneminin önlenmesinde, etkili koruyucu toplumsal beslenme programları yararlı olabilir.*

***Anahtar kelimeler:*** *Anemi, demir eksikliği, folat eksikliği, B12 vitamin eksikliği, makrositoz*

**Alındığı tarih:** 04.09.2018
**Kabul tarihi:** 21.01.2019
**Online Yayın tarihi:** 06.12.2019

**Merve Zeytinli Akşit**
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Tıbbi Biyokimya Bölümü,
İzmir - Türkiye
✉ mervezeyt@gmail.com
**ORCİD:** 0000-0003-0212-1167

**A. Çolak** 0000-0003-4910-0128
**N. Şimşek** 0000-0001-5135-8641
**P. Bilgi** 0000-0001-6598-0458
*Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,*
*Sağlık Bilimleri Üniversitesi,*
*Tıbbi Biyokimya Bölümü,*
*İzmir, Türkiye*

**M. Anıl** 0000-0002-2596-4944
*Sağlık Bilimleri Üniversitesi,*
*Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,*
*Çocuk Acil Servis,*
*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)

## INTRODUCTION

One of the most important health problems in childhood is nutritional anemia which is the result of malnutrition. Nutritional anemia is an important health problem because of the negative effects on children's mental and physical development. The vast majority of nutritional anemias are iron deficiency (IDA) and vitamin B12 deficiency anemias. IDA is a result of reduction of red blood cell production due to low iron stores in the body. IDA can occur due to inadequate iron intake, decreased iron absorption, increased iron demand because of increased iron loss [1]. In many low-, and middle-income countries the prevalence of IDA among children ranges from approximately 35 to 90% [2,3].

Vitamin B12 is produced by microorganisms and it is only found in clams, liver, fish, crab, cheese, eggs, low-fat beef and low-fat dairy. This vitamin is involved in protein, DNA and myelin synthesis. It has a cobalt atom and also named as cobalamin. There are some biomarkers for detection of cobalamin deficiency including red blood cell mean corpuscular volume (MCV), plasma holo transcobalamin, serum cobalamin, serum methylmalonic acid and serum homocysteine. Vitamin B12 deficiency causes megaloblastic anemia characterized with formation of big and immature erythrocytes and neurological manifestations [4-6]. Vitamin B12 deficiency is more frequent in population with a poor or inadequate intake of foods containing vitamin B12, in patients with intestinal parasitosis or helicobacter pylori infections and in older adults with atrophic gastritis (due to lack of intrinsic factor production). Strict vegetarian diets may be associated with vitamin B12 deficiency [7]. In non-vegetarian populations, one of the most common causes of vitamin B12 deficiency is Imerslund-Grasbeck syndrome, a specific malabsorption of vitamin B12 [8].

Folate is a water-soluble B vitamin involved in nucleic acid, blood cells and nervous tissue synthesis. Folate is found in vegetables [8]. The lack of elements that cause nutritional anemia, may also cause gene expression abnormalities, immunological and psychological mental disorders [10-12]. The number of studies about adolescent anemia including vitamin B12 and folate deficiency are very limited in Turkey [13]. In this study we aimed to investigate the iron, folate and vitamin B12 status in children and adolescents in a single center study performed in the Aegean region of Turkey.

## MATERIAL and METHODS

The children admitted to our hospital between 2008-2016, aged between 1 to 18 years old without any chronic disease were investigated retrospectively. The study included 7310 children, who required analysis of vitamin B12, folate, ferritin, iron, iron binding capacity levels and complete blood counts. The study included patients who were admitted to pediatric clinics for routine control. Patients with any known chronic disease, including neutropenia, thrombocytopenia, pancytopenia, infections, continuous drug treatment, hospitalization and/or blood and blood product transfusions within one year were not included in the study. The study was approved by the hospital ethics committee.

The hospital is located in a low-income area of the city and the children referred to the hospital generally belong to low socio-economic groups. The results of 7310 children were included in the analysis. After first examination by a pediatrician, all the serum samples were drawn into gel separator tubes ie. Vacutainer SST II (Advance, Becton Dickinson) for analyses of serum vitamin B12, folate, ferritin, iron, iron binding capacity and Vacutainer K3EDTA, (Advance, Becton Dickinson) for complete blood count between 08.00 and 08.30 a.m. after a 12-hour fasting. The blood samples were allowed to clot and then centrifuged at 3000 rpm for 10 minutes at room temperature. Measurements of serum vitamin B12, folate, ferritin, iron, iron binding capacity levels, complete blood counts were performed using simultaneously drawn blood samples. Laboratory data were collected from the hospital information system.

Ferritin levels were measured by immunoturbidimetric method; iron and iron binding capacity were measured using Olympus 2700 analyzer. Serum fola-

te and vitamin B12 levels were measured by chemiluminescent immunoassay using an Immulite 2000 immunoassay analyzer (Siemens, Llanberis, United Kingdom) and Cobas E 411 analyzer (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). MCV and hemoglobin were measured with LH 750 hematology analyzer (Beckman Coulter, Miami, FL, USA).

Children were grouped into three age groups as 1-5, 6-11, and ≥ 12 years. Vitamin B12 and folate levels below 200 pg/ml and 4 ng/ml were accepted as vitamin B12 and folate deficiency, respectively. Serum ferritin levels below 12 ng/ml were considered iron deficiency anemia [14].

According the World Health Organization (WHO), serum vitamin B12, and folate levels of less than 203 pg/ml and 4 ng/ml, were accepted as cut-off values for vitamin B12, and folate deficiencies respectively [15]. Anemia and macrocytosis according to age groups were evaluated as shown in Table 1 [16-18].

**Statistical methods**

Statistical analysis was performed using the Statistical Package of Social Science (SPSS), Version 15.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Data were expressed as median (interquartile range, 25-75 percentile). Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U tests were used for comparison between groups. Analyses were considered significant at $p<0.05$.

## RESULTS

Children (n=7310) (2743 boys and 4567 girls) aged between 1 to 18 years were screened. The median (25-75 percentile) serum vitamin B12 and folate concentrations were 319 (230-462) pg/ml and 8.0 (5.8-11.3) ng/ml in the study group, respectively. Laboratory parameters were shown in Table 2. Of the study population, 18.8% were anemic group. MCV, RBC and iron levels in the anemic patient group were lower than those in the non-anemic group.

Of the study population, vitamin B12 deficiency was found in 16.9% (1238/7310), folate deficiency in 8% (585/7310), iron deficiency anemia in 21.7% (1588/7310) and combined iron and vitamin B12 deficiency in 4.7% (342/7310) of children (Table 3). The incidence of combined iron and vitamin B12 was higher in the anemic group (10.2%), while vitamin B 12 and folate deficiencies were similar in both groups (Table 3). Iron, folate and vitamin B12 status in anemic and nonanemic patients were shown in Figure 1. The children were grouped according to age groups as follows: 1-5 years (n=1851: 25.3%); 6-11 years (n=1610: 22.0%), and ≥ 12 years (n=3849: 52.6%), respectively. Girls consisted 72% of the patients in the group older than 12 years was while gen-

**Table 1. Hemoglobin and MCV values by age and sex.**

| Age | Hemoglobin Lower limit (g/dL) | MCV Lower limit (fL) | MCV Upper Limit (fL) |
|---|---|---|---|
| 1 year | 11 | 71 | 89 |
| 2 to 3 years | 11 | 74 | 89 |
| 4 to 6 years | 11.7 | 77 | 91 |
| 7 to 10 years | 12 | 78 | 91 |
| 11 to 14 years | | | |
| female | 12,3 | 80 | 94 |
| male | 12,6 | 80 | 94 |
| 15 to 18 years | | | |
| female | 11.5 | 81 | 96 |
| male | 13.7 | 81 | 96 |

**Table 2. Laboratory results of patients [median (25-75 percentile)].**

| Variable | All patient group (n=7310) | Anemic patient group (n=1376) | Nonanemic patient group (n=5934) |
|---|---|---|---|
| Hemoglobin (g/dl) | 12.5 (11.7-13.4) | 10.5 (10.0-10.8) | 12.7 (12.0-13.5) |
| MCV (fl) | 81.8 (77.8-85.7) | 75.1 (69.2-79.7) | 82.6 (79.0-86.1) |
| RBC (x106/µl) | 4.6 (4.3-4.9) | 4.3 (4.0-4.6) | 4.6 (4.4-4.9) |
| Ferritin (ng/ml) | 26.2 (17.0-41.8) | 23.3 (13.4-43.2) | 27.0 (17.0-41.3) |
| Folate (pg/ml) | 8.0 (5.8-11.3) | 10.5 (7.2-15.0) | 7.7 (5.7-10.8) |
| Vitamin B12 (pg/ml) | 319 (230-462) | 362 (250-527) | 314 (228-452) |
| Iron (U/L) | 65 (41-92) | 38 (22-64) | 69 (45-95) |
| Iron binding capacity (µg/dl) | 297 (258-342) | 307 (261-367) | 296 (257-338) |

**Table 3. Characteristics of children and adolescents.**

| | | All patient group N (%) | Anemic patient group N (%) | Nonanemic patient group N (%) |
|---|---|---|---|---|
| Gender | Girls | 4567 (62.5) | 900 (65.4) | 3667 (61.8) |
| | Boys | 2743 (37.5) | 476 (34.6) | 2267 (38.2) |
| Iron deficiency (Ferritin <12 ng/mL) | | 1588 (21.7) | 656 (47.7) | 932 (15.7) |
| Vitamin B12 deficiency (Vitamin B12 <200 pg/mL) | | 1238 (16.9) | 229 (16.6) | 1009 (17.0) |
| Folate deficiency (Folate <4 ng/dL) | | 585 (8) | 108 (7.8) | 477 (8.0) |
| Combined iron and vitamin B12 deficiency | | 342 (4.7) | 141 (10.2) | 201 (3.4) |

**Table 4. Characteristics of children and adolescents by age groups.**

| Age group (years) | | 1-5 N (%) | 6-11 N (%) | 12-18 N (%) |
|---|---|---|---|---|
| Gender | Girls | 898 (48.5) | 853 (52.9) | 2816 (73.2) |
| | Boys | 953 (51.5) | 757 (47.1) | 1033 (26.8) |
| Total | | 1851 | 1610 | 3849 |
| Anemia | | 672 (36.3) | 101 (6.3) | 603 (15.6) |
| Iron deficiency (Ferritin <12 ng/mL) | | 277 (14.9) | 148 (9.2) | 1163 (30.2) |
| Vitamin B12 deficiency (Vitamin B12 <200 pg/mL) | | 152 (8.2) | 144 (8.9) | 942 (24.5) |
| Folate deficiency (Folate <4 ng/dL) | | 13 (0.7) | 31 (1.9) | 541 (14.1) |
| Combined iron and vitamin B12 deficiency | | 27 (1.4) | 13 (0.8) | 302 (7.8) |

**Table 5. Distribution of micronutrient deficiencies by morphologic type.**

| | All patient group | | | | All patient group | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Micronutrient deficiencies | | | | Micronutrient deficiencies | | | |
| Morphologic type | Iron N (%) | Folate N (%) | B12 vitamin N (%) | Combine N (%) | Iron N (%) | Folate N (%) | B12 vitamin N (%) | Combine N (%) |
| Microcytosis | 421 (26.5) | 77 (13.1) | 145 (11.7) | 99 (28.9) | 379 (57.7) | 64 (59.2) | 113 (49.3) | 89 (63.1) |
| Normocytosis | 1167 (73.4) | 506 (86.4) | 1081 (87.3) | 243 (71.0) | 277 (42.3) | 44 (40.8) | 108 (47.2) | 52 (36.9) |
| Macrocytosis | 0 | 2 (0.3) | 12 (0.9) | 0 | 0 | 0 | 8 (3.5) | 0 |
| Total | 1588 | 585 | 1238 | 342 | 656 | 108 | 229 | 141 |

der distribution was approximately equal in the other age groups. The highest prevalence of iron, vitamin B12 and folate deficiency were observed among children aged 12-18 years (Table 4).

Nutrient deficiencies by morphologic type of anemia were shown in Table 5. Macrocytosis was found in 12 children with vitamin B12 deficiency.

When hemoglobin, ferritin, vitamin B12 and folate were examined by gender in all study groups, there was a difference between boys and girls in ferritin only in the group aged between 12-18 years, while other parameters were similar in all age groups (Table 6). When all values were compared between the groups, there was no difference between ferritin levels in only 1-5, 6-11 year-old girls, but there was a

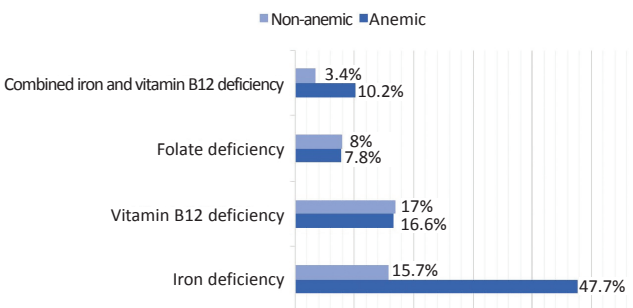



**Figure 1. Iron, folate and vitamin B12 status in anemic and nonanemic patients.**

**Table 6. Age and gender distribution of average Hb, ferritin, vitamin B12, and folate levels among studied children and adolescents [median (25-75 percentile)].**

| Variables | Gender | Age group (years) | | | P value |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-5 | 6-11 | 12-18 | |
| N | Female | 896 | 853 | 2812 | |
| | Male | 949 | 757 | 1032 | |
| Hb | Female | 11.6 (10.9-12.2) | 12.6 (12.0-13.1) | 12.7 (12.0-13.4) | <0.001[a,b,c] |
| | Male | 11.5 (10.9-12.1) | 12.6 (12.0-13.3) | 14.2 (13.3-15.1) | <0.001[a,b,c] |
| Ferritin | Female | 27.4 (18.1-42.8) | 29.0 (20.0-40.3) | 21.0 (13.0-33.0) | 0.4[a], <0.001[b,c] |
| | Male | 24.0 (16.7-38.5) | 30.8 (20.1-45.3) | 37.8 (23.0-59.1) | <0.001[a,b,c] |
| Vitamin B12 | Female | 417 (297-607) | 375 (274-504) | 270 (205-364) | <0.001[a,b,c] |
| | Male | 432 (304-620) | 358 (267-495) | 255 (193-341) | <0.001[a,b,c] |
| Folate | Female | 13.3 (9.8-18.4) | 9.1 (7.1-11.2) | 6.3 (4.8-7.95) | <0.001[a,b,c] |
| | Male | 12.9 (9.5-17.4) | 8.8 (6.7-11.1) | 6.2 (4.7-8.1) | <0.001[a,b,c] |

*Mann-Whitney U testi*
*[a]1-5 and 6-11, [b]1-5 and 12-18, [c]6-11 and 12-18 years.*

significant difference as for other values in all age groups (p<0.001).

## DISCUSSION

In underdeveloped and developing countries, anemia is common in children and elderly population. Limited studies have reported the presence of a coexistence of folate and vitamin B12 deficiency along with iron deficiency anemia [19]. Different studies with school- age children conducted in our country have showed that iron deficiency was a major problem, but there has not been sufficient information about vitamin B12 and folate deficiencies [13].

In the current study respective percentages of children had anemia (18.8%), iron (21.7%), vitamin B12 (16.9%), folate (8%) and combined iron and vitamin B12 (4.7%) deficiencies. Considering the age groups, the highest prevalence of anemia was observed in children between ages 12 to 18 years. In this age group the prevalence of iron, folate and vitamin B12 deficiencies were also higher than other age groups.

In Denizli province in Turkey, Balci et al. examined 1120 children between ages 12 and 16 years,detected anemia in 63 (5.6%) of them Of the anemic children 59% had iron or combined iron, and 41% of them vitamin B12 deficiency anemia [20]. Another study found that the prevalence of iron deficiency anemia in Iranian children and adolescents was 7.9% in males and 8.5% in females [21]. Since these tests were requested from the ambulatory patients who were thought to have anemia in our hospital, in our study; the prevalence rates of iron, vitamin B12 and folate deficiencies may be higher compared to similar studies.

The pubertal period, in which fast growth and development is at a maximum is the period when most of the nutrients especially iron is needed. One of the most important reasons for increasing the frequency of anemia in this age group may be the onset of menarche in girls. In our study, approximately half of the children and adolescents between the ages of 12 and 18 years in all groups and about 2/3 of this group consisted of girls. In our study, considering that girls comprised the majority of the 12-18 year-old group having higher rates of anemia, menstruation may be considered to be the most important cause of anemia, as well as inadequate and unbalanced nutrition.

In a study conducted in Mexico, among 11685 children aged 1-6 years of age, the prevalence of vitamin B12 and folate deficiencies were 7.7% and 3.2%, respectively [9].

In a study conducted with children under 5 years of age in India, the overall prevalence of cobalamin and folate deficiency was found to be 38.4% and 63.2%, respectively [22].

In another study conducted in India with, and without breastfed breastfed children aged 6 to 30 months (n=2482) the folate levels were higher and cobalamin levels were lower in breastfed children [23]. Another study found that the prevalence rates of anemia in school-age children in Mexico and Colombia were 11.6% and 4.2%, respectively. The prevalence of anemia in adolescent girls in the USA was 3.6% [24].

In our study, the prevalence of anemia in the presence of folate deficiency was 8%. One of the reasons of lower prevalence of folate deficiency anemia is that we used 4 ng/dl as its cut-off value. Also folate is ingested in the diet in many different types of food. Folate is available in a wide variety of food groups. Approximately one third of dietary folate is estimated to come from cereals and grains, another third from fruits and vegetables, and the last third from meats and fish. In Aegean region of Turkey, vegetable and fish consumption are higher than the other part of Turkey. Another reason of folate deficiency is decreased ingestion especially in infants. Impaired absorption (eg, intestinal short circuits, celiac sprue, congenital malabsorption, certain drugs such as sulfasalazine), adverse drug interactions (eg, concomitant use of folic acid antagonists such as antiepileptic medications, sulfa antibiotics, or methotrexate), increased requirements (eg, pregnancy, infancy, hyperthyroidism, chronic hemolytic disease, cancer) and increased loss (eg, hemodialysis) are other important causes of folate deficiencies [25]. We excluded the patients with chronic disease and the patients < 1 year of age. These conditions could be related in low prevalance of folate deficiency anemia.

In megaloblastic anemia due to vitamin B12 deficiency, thrombocytopenia and leukopenia could be seen and also MCV value could be higher than normal.

Macrocytosis is one of the earliest indicators that can alert clinicians for the diagnosis of megaloblastic anemia. However, clinicians should be aware of certain coexisting conditions that may mask the macrocytosis seen in megaloblastic anemia such as thalassemia, iron deficiency and chronic illness. Under these circumstances, patients may present with normocytic or even microcytic anemia instead of typical megaloblastic anemia. In the diagnosis of megaloblastic anemia, MCV value should not be used alone [26], because iron deficiency may mask macrocytosis. Coexistence of vitamin B12 and iron deficiency anemia with either normal or low MCV levels can lead to misdiagnosis [27,28].

One of the most important findings of present study was that only 3.5% of anemic children with vitamin B12 deficiency have macrocytosis. Megaloblastic anemia due to deficiency of vitamin B12 is also present when there is no macrocytosis or when vitamin B12 is within normal limits [29].

In a study conducted in India with 117 children, Bhatia and his colleagues reported that only 26 of the 94 cases had macrocytosis. Mean corpuscular volume is an unreliable screening parameter for the diagnosis of macrocytic anemia, which is associated vitamin B12 deficiency [30]. In their study Balcı et al. [31] stated that MCV might be normal or decreased in case of mixed anemia which creates difficulties in diagnosis.

Consequently in our society, iron, vitamin B12 and folate deficiencies are very common, especially among children aged between 12 and 18 years old. Complete blood count parameters may be insufficient to predict vitamin B12 and folate deficiencies. It is not clear whether iron deficiency anemia masks macrocytosis or vitamin B12 deficiency masks microcytosis. In these conditions the clinical symptoms of vitamin B12 deficiency should be considered and blood tests should be ordered with the possibility of early diagnosis and treatment. Thus, permanent neurological complications could be prevented in childhood. School-based programs to screen and treat children for iron, vitamin B12, and folate deficiencies and anemia should be carried-out.

We have shown that anemia is a common problem in children and adolescents in our society. Despite of the limitations, our study had a large sample size. However, larger trials are needed that will take the nutritional status of the participants in consideration.

**Limitations**

Our study has many limitations. First of all, we have limited access to the patient information becau-

se this is a retrospective study. Considering that the evaluation of iron profile, vitamin B12 and folate parameters may be desirable from the children who are thought to be deficient, use of a sampling method may be biased. We excluded the patients from the study with underlying chronic disease or those younger than 1 year old. However, undiagnosed acute disease could affect the parameters such as ferritin. Additionally, there was a risk for some patients with underlying yet unknown disease(s). The diagnosis of IDA was based on the ferritin level. Ferritin and iron are known to have circadian variations. The most important limitation in our study is the inability to investigate the nutritional status of children. Peripheral blood smear examination was not performed because of the retrospective design of the study. Our study did not consider the reticulocyte counts of the participants. Because of retrospective design of our study with long-term follow-up period (8 years), vitamin B12 and folate levels were measured using different instruments. Although the normal ranges were similar, the measurements should have been done using the same instruments. Use of different instruments yielded variations in results of analyses.

**Etik Kurul Onayı:** SBÜ. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulu onayı alınmıştır (13.7.2017/37).

**Çıkar Çatışması:** Tüm yazarlar bu makalenin yayımlanmasıyla ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

**Finansal Destek:** Yoktur.

**Hasta Onamı:** Çalışma retrospektif olduğu için hastalardan onam alınmamıştır.

**Ethics Committee Approval:** SBI. İzmir Tepecik Training and Research Hospital Local Ethics Committee approval was obtained (13.7.2017/37).

**Conflict of Interest:** All authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

**Funding:** None.

**Informed Consent:** As the study was retrospective, consent was not obtained from the patients.

## REFERENCES

1. Short MW, Domagalski JE. Iron deficiency anemia: evaluation and management. Am Fam Physician. 2013;87(2):98-104.
2. Black MM, Quigg AM, Hurley KM, Pepper MR. Iron deficiency and iron-deficiency anemia in the first two years of life: strategies to prevent loss of developmental potential. Nutr Rev. 2011;69(Suppl 1):S64-70. https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2011.00435.x
3. Lutter CK. Iron deficiency in young children in low-income countries and new approaches for its prevention. J Nutr. 2008;138(12):2523-8. https://doi.org/10.3945/jn.108.095406
4. Garcia-Casal MN, Osorio C, Landaeta M, Leets I, Matus P, et al. High prevalence of folic acid and vitamin B12 deficiencies in infants, children, adolescents and pregnant women in Venezuela. Eur J Clin Nutr. 2005;59(9):1064-70. https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602212
5. Chatthanawaree W. Biomarkers of cobalamin (vitamin B12) deficiency and its application. J Nutr Health Aging. 2011;15(3):227-31. https://doi.org/10.1007/s12603-010-0280-x
6. Hannibal L, Lysne V, Bjorke-Monsen AL, Behringer S, Grunert SC, et al. Biomarkers and Algorithms for the Diagnosis of Vitamin B12 Deficiency. Front Mol Biosci. 2016;3:27. https://doi.org/10.3389/fmolb.2016.00027
7. Brattstrom L, Wilcken DE. Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect? Am J Clin Nutr. 2000;72(2):315-23. https://doi.org/10.1093/ajcn/72.2.315
8. Altay C, Cetin M, Gümrük F, Irken G, Yetgin S, et al. Familial selective vitamin B12 malabsorption (Imerslund-Gräsbeck syndrome) in a pool of Turkish patients. Pediatr Hematol Oncol. 1995;12(1):19-28. https://doi.org/10.3109/08880019509029524
9. Cuevas-Nasu L, Mundo-Rosas V, Shamah-Levy T, Mendez-Gomez Humaran I, Avila-Arcos MA, et al. Prevalence of folate and vitamin B12 deficiency in Mexican children aged 1 to 6 years in a population-based survey. Salud Publica Mex. 2012;54(2):116-24. https://doi.org/10.1590/S0036-36342012000200007
10. Alcantara O, Kalidas M, Baltathakis I, Boldt DH. Expression of multiple genes regulating cell cycle and apoptosis in differentiating hematopoietic cells is dependent on iron. ExpHematol. 2001;29(9):1060-9. https://doi.org/10.1016/S0301-472X(01)00683-X
11. Macdougall LG, Anderson R, McNab GM, Katz J. The immune response in iron-deficient children: Impaired cellular defense mechanisms with altered humoral components. J Pediatr. 1975;86(6):833-43. https://doi.org/10.1016/S0022-3476(75)80211-3
12. Yetgin S, Altay C, Ciliv G, Laleli Y. Myeloperoxidase activity and bactericidal function of PMN in iron deficiency. Acta Haematol. 1979;61(1):10-4. https://doi.org/10.1159/000207620
13. Koc A, Kosecik M, Vural H, Erel O, Atas A, et al. The frequency and etiology of anemia among children 6-16 years of age in the southeast region of Turkey. Turk J Pediatr. 2000;42(2):91-5.
14. Ozdemir N. Iron deficiency anemia from diagnosis to treatment in children. Türk Ped Arş. 2015;50:11-9. https://doi.org/10.5152/tpa.2015.2337
15. de Benoist B. Conclusions of a WHO Technical Consultation

on folate and vitamin B12 deficiencies. Food Nutr Bull. 2008;29(2 Suppl):S238-44.
https://doi.org/10.1177/15648265080292S129
16. Brugnara C, Oski FA, Nathan DG. Diagnostic approach to the anemic patient. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood, 6th edn. Saunders, Elsevier, New York 2009; 456-63.
17. Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, et al. Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood, Elsevier Health Sciences. 2015;
18. Baker RD, Greer FR. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). Pediatrics. 2010;126(5):1040-50.
https://doi.org/10.1542/peds.2010-2576
19. Bhardwaj A, Kumar D, Raina SK, Bansal P, Bhushan S, et al. Rapid Assessment for Coexistence of Vitamin B12 and Iron Deficiency Anemia among Adolescent Males and Females in Northern Himalayan State of India. Anemia. 2013; 2013:959-605.
https://doi.org/10.1155/2013/959605
20. Isik Balci Y, Karabulut A, Gurses D, Ethem Covut I. Prevalence and Risk Factors of Anemia among Adolescents in Denizli, Turkey. Iran J Pediatr. 2012;22(1):77-81.
21. Akbari M, Moosazadeh M, Tabrizi R, Khatibi SR, Khodadost M, et al. Estimation of iron deficiency anemia in Iranian children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. Hematology. 2016; 1-9.
https://doi.org/10.1080/10245332.2016.1240933
22. Kapil U, Toteja GS, Bhadoria AS. Cobalamin and folate deficiencies among children in the age group of 12-59 months in India. Biomed J. 2015;38(2):162-6.
https://doi.org/10.4103/2319-4170.137768
23. Taneja S, Bhandari N, Strand TA, Sommerfelt H, Refsum H, et al. Cobalamin and folate status in infants and young children in a low-to-middle income community in India. Am J Clin Nutr. 2007;86(5):1302-9.
https://doi.org/10.1093/ajcn/86.5.1302
24. Syed S, Addo OY, De la Cruz-Gongora V, Ashour FA, Ziegler TR, et al. Determinants of Anemia among School-Aged Children in Mexico, the United States and Colombia. Nutrients. 2016;8(7).
https://doi.org/10.3390/nu8070387
25. Whitehead VM. Acquired and inherited disorders of cobalamin and folate in children. Br J Haematol. 2006;134(2):125-36.
https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06133.x
26. von Schenck U, Bender-Gotze C, Koletzko B. Persistence of neurological damage induced by dietary vitamin B-12 deficiency in infancy. Arch Dis Child. 1997;77(2):137-9.
https://doi.org/10.1136/adc.77.2.137
27. Chan CW, Liu SY, Kho CS, Lau KH, Liang YS, et al. Diagnostic clues to megaloblastic anaemia without macrocytosis. Int J Lab Hematol. 2007;29(3):163-71.
https://doi.org/10.1111/j.1751-553X.2007.00911.x
28. Kara İH, Kandiş H, Bahçebaşı T, Köylü OK, Sayın S, et al. Check-up Polikliniğine Başvuran 50 Yaş Üzeri Bireylerin Folat, B12 Vitamini Düzeyleri ve Anemi Yönünden Değerlendirilmesi. Turkish Journal of Biochemistry. 2010;35(4):350-5.
29. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. N Engl J Med. 1988;318(26):1720-8.
https://doi.org/10.1056/NEJM198806303182604
30. Bhatia P, Kulkarni JD, Pai SA. Vitamin B12 deficiency in India: mean corpuscular volume is an unreliable screening parameter. Natl Med J India. 2012;25(6):336-8.
31. Balci YI, Akpinar FO, Polat A, Uzun U, Ergin A. Evaluation of Reticulocyte Parameters in Iron Deficiency, Vitamin B12 Deficiency and Mixed Anemia. Clin Lab. 2016;62(3):343-7.
https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2015.150616

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2019;9(3):191-198
doi:10.5222/buchd.2019.25349

Özgün Araştırma / *Research Article*

# Comparison of the Efficacy of Daily and Weekly Oral Alendronate Treatment in Patients with Secondary Osteoporosis

**Sezer Acar**
**Ahu Paketçi**
**Korcan Demir**
**Ece Böber**
**Ayhan Abacı**

# *Sekonder Osteoporozlu Hastalarda Günlük ve Haftalık Oral Alendronat Tedavisinin Etkinliğinin Karşılaştırılması*

**ABSTRACT**

***Objective:*** *The use of alendronate, one of the bisphosphonates that can be used orally in the treatment of osteoporosis, has become widespread in recent years. In this study, we aimed to compare the efficacy of these two different treatment regimens such as weekly and daily oral alendronate in patients with secondary osteoporosis.*
***Method:*** *Twenty-eight children and adolescent who were treated with oral daily or weekly alendronate with the diagnosis of secondary osteoporosis were included in this study. Clinical and laboratory features, bone mineral density (BMD) measurements of cases were retrieved from file records.*
***Results:*** *This study included 28 children who were diagnosed with secondary osteoporosis due to various chronic diseases and who received weekly (n=15) or daily (n=13) alendronate. BMD z-score increased from -3.41±0.50 to -0.50±0.67 in the group receiving daily treatment (p<0.001) and from -3.03±0.86 to -0.22±0.62 in the group receiving weekly treatment (p<0.001). In both groups, the increase in BMD z-score and the percentage increase in density in g/cm² were similar (p=0.490 and p=0.271).*
***Conclusion:*** *This study demonstrated that both weekly and daily single dose of oral alendronate treatment provide similar and significant improvement in BMD. Daily or weekly alendronate treatment regimens can be used effectively and reliably in the treatment of secondary osteoporosis.*

***Keywords:*** *Alendronate, bisphosphonate, bone mineral density, chronic diseases, secondary osteoporosis*

**ÖZ**

***Amaç:*** *Osteoporoz tedavisinde oral olarak kullanılabilen bisfosfonatlardan biri olan alendronatın kullanımı son yıllarda yaygınlaşmıştır. Bu çalışmada, sekonder osteoporozlu hastalarda, haftalık ve günlük oral alendronat tedavi rejimlerinin etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık.*
***Yöntem:*** *Sekonder osteoporoz tanısı ile günlük veya haftalık alendronat ile tedavi edilen 28 çocuk ve adolesan çalışmaya dahil edildi. Dosya kayıtlarından klinik ve laboratuvar özellikleri, kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümleri kaydedildi.*
***Bulgular:*** *Çalışmaya çeşitli kronik hastalıklara bağlı sekonder osteoporoz tanısı konulan ve haftalık (n=15) veya günlük (n=13) alendronat tedavisi alan 28 çocuk alındı. KMY z-skorları, günlük tedavi alan grupta -3,41±0,50'den -0,50±0,67'ye (p<0.001); haftalık tedavi alan grupta ise -3,03±0,86'dan -0,22±0,62'ye yükseldi (p<0.001). Her iki grupta da KMY z-skoru artışı ve g/cm² cinsinden yoğunluk artış yüzdesi benzerdi (p=0,490 ve p=0,271).*
***Sonuç:*** *Bu çalışma, hem haftalık hem de günlük tek doz oral alendronat tedavilerinin KMY'de benzer ve istatistiksel olarak anlamlı iyileşme sağladığını göstermiştir. Günlük veya haftalık alendronat tedavi rejimleri, ikincil osteoporoz tedavisinde etkili ve güvenilir bir şekilde kullanılabilir.*

***Anahtar kelimeler:*** *Alendronat, bisfosfonat, kemik mineral yoğunluğu, kronik hastalıklar, sekonder osteoporoz*

**Alındığı tarih:** 19.11.2018
**Kabul tarihi:** 08.02.2019
**Online Yayın tarihi:** 06.12.2019

**Sezer Acar**
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı,
İzmir - Türkiye
dr.acarsezer@gmail.com
**ORCİD:** 0000-0002-0768-835X

**A. Paketçi** 0000-0001-8048-8066
**K. Demir** 0000-0002-8334-2422
**E. Böber** 0000-0001-8828-0892
**A. Abacı** 0000-0002-1812-0321
*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,*
*Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı,*
*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)

## INTRODUCTION

Osteoporosis is characterized with a decrease in bone mineral density (BMD) and a deterioration in architecture of bone tissue with a consequent decrease in bone strength and susceptibility to bone fracture [1]. In childhood, there are various primary and secondary causes of osteoporosis [2]. Primary osteoporosis is a group of disorders that arises as a consequence of an intrinsic skeletal defect; on the other hand, secondary osteoporosis often occurs as a result of neuromuscular diseases, chronic inflammatory diseases, drugs (especially glucocorticoids), hematological malignancies, and endocrine diseases [1,2]. Secondary osteoporosis, previously known as an adult disease, has begun to be reported with an increasing rate in children in recent years, as a result of advances in the treatment of chronic diseases in children and consequent increase in life expectancy [1-4].

Bisphosphonates, which are synthetic pyrophosphate analogs that inhibit bone resorption, have been used for a long time in the treatment of osteoporosis [1,2]. Different bisphosphonate agents that have been shown to be effective in the treatment of osteoporosis are available; however, there is no clear consensus on which of these agents have priority [2,3]. In addition, there are regional differences in dosage and duration of use of these agents. Intravenous pamidronate is widely used, and shown to be effective in the treatment of primary and secondary osteoporosis [2]. Alendronate, an agent in the bisphosphonate group, is preferred in recent years for its advantages such as its oral use, better compliance, lower cost, and effectiveness in the treatment of secondary osteoporosis [1,3-5]. Firstly, oral alendronate treatment was used in postmenopausal osteoporotic adult women and significant improvement in BMD was reported [6,7]. In the following years, Ünal et al. [4] firstly reported that oral alendronate was effective and safe in the treatment of secondary osteoporosis in children. Then, the single dose of daily or weekly oral alendronate was demonstrated to be effective in the treatment of secondary osteoporosis in children [2-5,8-10]. However, in the literature, there is no study comparing the efficacy of daily and weekly oral alendronate treatment regimens in childhood. Therefore, in this study, we aimed to retrospectively compare the efficiency of weekly and daily oral alendronate therapy in children with secondary osteoporosis.

## MATERIAL and METHODS

A total of 28 children who were diagnosed with secondary osteoporosis due to various chronic diseases and treated with weekly (n=15) or daily (n=13) oral alendronate in our center between 2005 and 2016 were included in this study. The diagnostic approach of secondary osteoporosis in cases included in this study varied according to the date of diagnosis. In patients admitted before 2007, the diagnosis of osteoporosis was made by considering only BMD z-score, while in patients admitted after 2007 it was based on International Society for Clinical Densitometry (ISCD) criteria established in 2007 and 2014 [11,12]. Nutritional vitamin D and calcium deficiency, hypogonadism, gastrointestinal system disease (gastro-esophageal reflux, peptic ulcer, and achalasia) in which alendronate therapy is contraindicated, and patients receiving other types of bisphosphonate treatment were excluded from the study. Patients included in the daily alendronate treatment protocol, patients weighing ≤30 kg, and >30 kg had received daily doses of 5 mg, and 10 mg, respectively. In the weekly alendronate treatment protocol, patients weighing ≤30 kg, and >30 kg had received weekly doses of 35 mg, and 70 mg, respectively. The current study was approved by the local ethics committee in light of the WMA Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (2017/08-04). Alendronate was given with the patient laid in supine position and the he/she was not allowed to be fed for 30 minutes.

Clinical, anthropometric, and laboratory characteristics of patients including age at diagnosis, gender, height, height standard deviation score (SDS), height-for-age, body mass index (BMI), the type of chronic disease, history of steroid usage, bone fracture, calcium and vitamin D intake; puberty status, duration of oral alendronate treatment, side effects

of the treatment, serum levels of calcium, phosphorus, alkaline phosphatase (ALP), 25-hydroxy-vitamin D, and areal BMD results were recorded from the hospital files of each patient. BMD was measured from posteroanterior aspect of spinal vertebrae (L1-L4) using dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA, Hologic QDR 4500W). BMD z-score was calculated by comparing these measurements with normal BMD values obtained from age-, and gender-matched healthy Turkish children in our region [13]. Height age was taken into account during calculation of BMD z-score.

Statistical analyses of the data were conducted with SPSS 24.0 (IBM Corp., Armonk, New York). The distribution of data was evaluated with the Kolmogorov-Smirnov test. For comparisons of numerical variables, the independent sample t-test or Mann-Whitney U-test was used according to fitness of measured parameters to normal distribution. In the comparison of two dependent groups, paired-t test or Kruskall Wallis test was performed according to fitness of measured parameters to normal distribution. Categorical data were expressed as frequency (%), while numerical data were expressed as median (25-75$^{th}$ percentile) or mean±standard deviation. In all statistical tests, p values <0.05 were considered as statistically significant.

## RESULTS

The clinical and anthropometric characteristics of the 28 patients included in the study are summarized in Table 1. Among these cases, 13 (46.4%) were male and 15 (53.6%) were female. In the study group, the patients had neurological diseases (n=15: 53.6%), connective tissue disorders (n=12: 42.8%) and hematological malignancy (acute lymphoblastic leukemia) (n=1: 3.6%). The median age at the beginning of the treatment in daily and weekly treatment groups were 13.2 (12.7-15.8) and 12.7 (10.6-14.0) years, (p=0.007) and the median duration of the treatment were 18 (13-27.5) and 14 (13-16) months, respectively (p=0.235). Moreover, there was no statistically significant difference between the two groups in terms of gender, puberty status, BMI z-score, additional calcium intake, frequency of bone fracture, the dose and duration of steroid given (p>0.05). Any side effects were not observed during the treatment in both groups. New fractures did not occur in patients during or after treatment.

Clinical and laboratory characteristics of the patients before and at the end of treatment are summarized in Table 2. At the beginning of the treatment, the height SDS, calcium, phosphorus, vitamin D, ALP, and BMD z-scores were comparable (p>0.05). At the end

**Table 1. The general characteristics of patients according to treatment groups.**

| | Daily treatment group (n=13) | Weekly treatment group (n=15) | p[a] |
|---|---|---|---|
| Age at the initiation of treatment (years) | 13.2 (12.7-15.8) | 12.7 (10.6-14.0) | 0.007[b] |
| Duration of treatment (months) | 18 (13-27.5) | 14 (13-16) | 0.235[b] |
| Male / Female | 5/8 | 8/7 | 0.431[a] |
| Pubertal / prepubertal | 9/4 | 8/7 | 0.137[a] |
| Body mass index z-score | -0.19 (-0.53-0.35) | -0.10 (-0.60-1.16) | 0.311[b] |
| Bone fracture (+/-) | 3/10 | 9/6 | 0.052[a] |
| Steroid treatment (+/-) | 9/4 | 6/9 | 0.122[a] |
| The duration of steroid treatment (months) | 11.0 (5.5-42) | 12 (6-13.5) | 0.864[b] |
| Dose of steroid treatment | 15.0 (11.5-30) | 12.5 (10-15) | 0.328[b] |
| (mg/day prednisolone) | 4/9 | 11/4 | 0.024[a] |
| Additional vitamin D (400 U/day) (+/-) | 4/9 | 9/6 | 0.122[a] |
| Additional calcium (400 mg / day) (+/-) | | | |
| Disease | | | |
| - Neurological disease (n=15) | 4 | 11 | 0.115[a] |
| - Connective tissue disease (n=12) | 8 | 4 | |
| - Hematological malignancy (n=1) | 1 | 0 | |

*[a]Ki-square test, [b]Mann-Whitney U test, +: present, -: absent, data were expressed as mean (25-75 percentile) and frequency*

**Table 2. Comparisons of the clinical and laboratory characteristics at the beginning and end of treatment according to treatment groups.**

| | | Daily treatment group (n=13) | Weekly treatment group (n=15) | p-value |
|---|---|---|---|---|
| Height SDS | Pre-treatment | -1.17±1.47 | -1.58±1.61 | 0.485[a] |
| | Post-treatment | -1.10±1.56 | -1.49±1.60 | 0.524[a] |
| | [c]p-value | 0.776 | 0.262 | |
| Calcium (mg/dL) | Pre-treatment | 9.9±0.4 | 9.7±0.5 | 0.184[a] |
| | Post-treatment | 9.7±0.4 | 9.5±0.3 | 0.923[a] |
| | [c]p-value | 0.167 | 0.099 | |
| Phosphorus (mg/dL) | Pre-treatment | 4.5±0.7 | 4.4±0.5 | 0.760[a] |
| | Post-treatment | 4.3±0.4 | 4.6±0.6 | 0.116[a] |
| | [c]p-value | 0.139 | 0.246 | |
| ALP (IU/mL) | Pre-treatment | 312 (190-339) | 209 (175-310) | 0.108[b] |
| | Post-treatment | 261 (224-289) | 184 (128-264) | 0.019[b] |
| | [d]p-value | 0.382 | 0.054 | |
| 25-hydroxy vitamin D | Pre-treatment | 24.0 (20.6-28.2) | 28.2 (20.9-34.1) | 0.413[b] |
| | Post-treatment | 29.0 (23.3-40.5) | 30.4 (21.4-36) | 0.709[b] |
| | [d]p-value | 0.108 | 0.656 | |
| BMD z-score | Pre-treatment | -3.41±0.50 | -3.03±0.86 | 0.269[a] |
| | Post-treatment | -0.50±0.67 | -0.22±0.62 | 0.233[a] |
| | [c]p-value | <0.001 | <0.001 | |
| Increase in BMD (SDS) | | 2.91±1.01 | 2.79±1.04 | 0.490[a] |
| Increase in BMD (%) | | 34.5±9.4 | 30.6±9.2 | 0.271[a] |

*[a]Independent sample T-test, [b]Mann-Whitney U test, [c]Paired T test, dWilcoxon test, The data are given in mean±SD or median (25-75 percentile).*

**Table 3. Comparison of BMD increase according to steroid treatment status and additional calcium and vitamin D administration status of both groups.**

| | | Daily treatment Increase in BMD (%) | Weekly treatment Increase in BMD (%) | [a]p-value |
|---|---|---|---|---|
| Steroid treatment | + | 28.5 (26.1–30.8) | 20.9 (19.7–36.9) | 0.148 |
| | - | 34.1 (30.1–38.6) | 40.1 (31.5–44.4) | 0.181 |
| | [a]p-value | 0.148 | 0.272 | |
| Additional calcium | + | 33.2 (30.1–38.6) | 40.1 (29.5–41.5) | 0.330 |
| (600 mg/day elemental calcium) | - | 21.0 (19.6–35.8) | 30.8 (26.2 –43.7) | 0.224 |
| | [a]p-value | 0.825 | 0.272 | |
| Additional Vitamin D (400 U/day) | + | 26.5 (21.0–33.5) | 30.8 (26.2–43.7) | 0.280 |
| | - | 33.2 (29.7–40.0) | 40.1 (29.5–41.5) | 0.414 |
| | [a]p-value | 0.825 | 0.571 | |

*[a]Mann-Whitney U test, +: present, -: absent, The data are given in median (25-75 percentile).*

of the treatment, while serum ALP levels were significantly lower (p=0.019) in the weekly treatment group, mean BMD z-scores were similar in the two groups (p=0.233). In addition, the BMD z-score increased from -3.41±0.50 to -0.50±0.67 and from -3.03±0.86 to -0.22±0.62 (p<0.001) in the groups receiving daily, and weekly treatment, respectively (for both p<0.001) (Table 3). In both groups, the SDS increase in BMD and the percentage increase in density in g/cm$^2$ were comparable (p=0.490 and p=0.271) (Figure).

## DISCUSSION

It is well-known that peak bone mass is realized especially during childhood and adolescence, and therefore, factors affecting bone health during this time period play an important role in determining the lifetime risk of osteoporosis [3]. Unlike the mechanism of bone mineral loss in adults, osteoporosis in childhood is suggested to be due to inadequate development of bone tissue during this period [3,14].

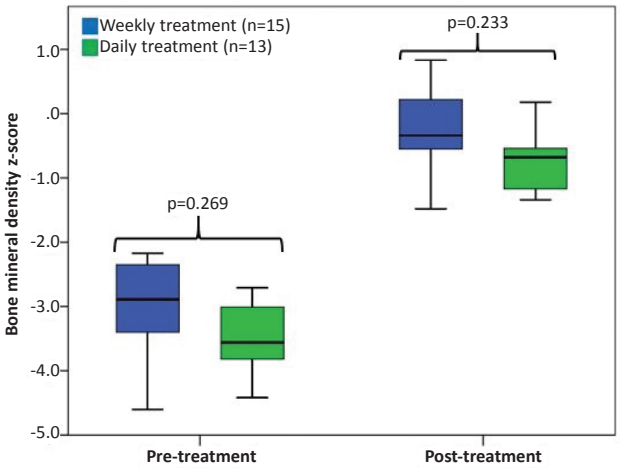



**Figure. Comparisons of the treatment regimens before and after-treatment.**

Thus, early diagnosis and treatment of secondary osteoporosis in childhood will help prevent future morbidities. In the current study, it was demonstrated that two groups with similar characteristics except for the age of onset of the treatment showed a significant and comparable increases in BMD in children with secondary osteoporosis. In the literature, there is no consensus on the dosage, and duration of weekly or daily oral alendronate treatment. In a study by Ünal et al. [4], an annual average increase of 32.7% in BMD was demonstrated thanks to daily alendronate therapy in 22 pediatric patients with secondary osteoporosis, which was suggested this treatment regimen to be effective, reliable, and safe. Bianchi et al. [9] reported that 38 children with collagen tissue disorders had significant increases in BMD compared to controls with daily alendronate therapy for 12 months, and 34% of whom reached normal range of BMD. Sağlam et al. [8] reported that in 22 pediatric patients with different chronic diseases and secondary osteoporosis, median BMD z-score increased from -4.03 to -2.43 with daily alendronate treatment in 24 months. In addition, some studies have shown that a single weekly dose of oral alendronate is effective and safe in the treatment of childhood osteoporosis [3,5,10]. A weekly regimen of oral alendronate in the treatment of secondary osteoporosis was demonstrated to be effective and reliable in 26 cases with cerebral palsy between 3-17 years of age Paksu et al. [3], in 3 children with Duchenne / Becker muscular dystrophy Apkon et al. [5], and in 10 children with leukemia or lymphoma Wiernikowski et al. [15]. In addition, Rugde et al. [10] reported a significant increase in BMD with prophylactic oral alendronate treatment in 22 pediatric patients with normal BMD who had-been under steroid treatment due to chronic diseases. Taken together, these findings have suggested that both treatment regimens of alendronate are effective and reliable in the treatment of secondary osteoporosis. However, to the best of our knowledge, any study comparing weekly and daily alendronate treatment regimens is not available in the literature. Our study is the first to demonstrate that weekly and daily alendronate regimens showed comparable increases in BMDs of pediatric patients. In addition to the effect of weekly or daily oral alendronate treatment on BMD, adherence to treatment is an important problem among patients which has a significant impact on treatment response. A study conducted by Simon et al. [16] with a large number of cases to determine patient preference for once weekly versus once-daily administration of oral alendronate demonstrated that once-weekly dose regimen may be more convenient and a better option for the maintenance of potential long-term compliance. Whereas the treatment compliance was not assessed in this study, the weekly alendronate regimen in the treatment of secondary osteoporosis may be preferred to the daily regimen because of longer dosing intervals.

Alendronate causes various side effects, mainly gastrointestinal system problems (gastroesophageal reflux, esophagitis, and peptic ulcus) [1,3,14]. In contrast, some studies have reported that oral alendronate is well tolerated and did not cause any side effects during treatment [3-5,9,10]. In a meta-analysis, Ghirardi et al. [17] reported that weekly oral alendronate treatment did not increase the frequency of upper gastrointestinal side effects. Considering the file records of patients in our study, no side effects were recorded during daily or weekly oral alendronate treatment.

Bisphosphonate therapy may cause hypocalcemia as a result of reduced osteoclastic bone resorp-

tion [18]. In contrast, Paksu et al. [3] reported significantly higher serum calcium levels at the end of the treatment with oral alendronate compared to baseline in children with cerebral palsy. In the same study, the authors suggested that this elevation in serum calcium may be related to oral calcium and vitamin D replacement therapy. In addition, it has been demonstrated that bisphosphonates affect serum phosphorus and ALP levels [3,19]. However, in this study, we have demonstrated that serum calcium, phosphorus, and ALP levels at end of the treatment did not change in both groups compared to the baseline levels.

Some studies demonstrated increased risk of bone fracture and diminished quality of life in patients with a BMD z-score lower than -2.0 [3,14]. It was reported that in adults, the risk of fracture increases 2-fold in each SDS decrease in BMD [20]. Clark et al. [21] showed a poor relationship between BMD and fracture risk in children, and suggested that further studies are needed to demonstrate this relationship in children. On the other hand, studies with limited number of cases with secondary osteoporosis have shown a significant reduction in the risk of bone fracture and an improvement in quality of life as a result of increase in BMD provided by oral alendronate [4,22,23]. In our study, 3 patients (23.1%) in the daily group and 9 patients (60%) in the weekly group had fractures before the treatment, and successfully, any significant bone fracture was not observed following alendronate treatment of these patients. These findings suggest that oral alendronate treatment reduces the risk of fracture in patients with secondary osteoporosis by providing a significant increase in BMD.

Factors that affect BMD positively include exercise, the amount of dietary intake of calcium and vitamin D, and daily exposure to sunlight [2,3]. Adequate vitamin D intake is important for maintaining calcium and phosphorus absorption and regulating bone mineralization. In childhood, serum 25-hydroxyvitamin D level above 50 nmol/L (20 ng/mL) and daily vitamin D intake of 600 U are recommended [24,25]. However, the adequate serum level of 25-hydroxyvitamin D is controversial and, in a meta-analysis, it has been reported that vitamin D replacement therapy did not seem to be beneficial for bone health in children with normal vitamin D levels [26]. In line with these findings, bone mass and bone mineralization in children with osteogenesis imperfecta were not found to be associated with serum 25-hydroxy vitamin D levels [27]. Whereas there is insufficient data on the effectiveness of calcium and vitamin D intake in addition to bisphosphonate therapy, while adequate daily intake of calcium and vitamin D have been strongly recommended in patients under risk of osteoporosis [11,12]. In our study, serum calcium and 25-hydroxy vitamin D levels in both groups were normal before the treatment. Since this was a retrospective study, the daily amounts of calcium and vitamin D intake in the diet were not considered. On the other hand, in this study, some cases had taken vitamin D and calcium replacement in addition to oral alendronate treatment. The percentage of BMD increase in patients given calcium or vitamin D replacement was higher without statistical significance. These findings suggested that additional calcium and vitamin D replacement therapy have no contribution to BMD in patients with normal serum calcium and 25-hydroxy vitamin D levels.

This study has some limitations which should be acknowledged. The cases included in this study are heterogeneous for both groups and the number of subgroup cases are low. The response to alendronate treatment in secondary osteoporosis caused by various chronic diseases may vary, which was not considered in this study. In addition, measurements with DEXA give the spatial density of the bone and are affected by the size of the vertebra. Therefore, to avoid this undesirable effect, height-for-age and gender of the patients were taken into account for calculation of BMD z-score. However, measurement error of BMD due to incorrect patient position given by the technologist performed DEXA could not be excluded. According to the reports of the International Society for Clinical Densitometry (ISCD) in 2007 and 2013, it has been emphasized that osteoporosis should be identified and treated according to the condition of extremity and vertebral fractures, not just

considering BMD z-score [11,12]. There are some cases treated only according to the BMD z-score regardless of bone fracture in our study, as in the case with some studies in the literature. Therefore, some patients treated with alendronate did not comply with the current definition of secondary osteoporosis.

In conclusion, although the diagnosis of some patients were conflicting, the current study has demonstrated that oral alendronate treatment is well tolerated and provides significant improvement in BMD in weekly or daily regimens. There was no significant difference as for the effect of weekly or daily oral alendronate treatments on BMD in patients who did and did not receive steroid, calcium and vitamin D treatment. The single weekly oral alendronate regimen may be a more useful treatment option than daily regimen with the advantage of lower dose frequency. Consequently, weekly alendronate treatment regimen may be preferred to the daily regimen in the treatment of secondary osteoporosis.

**Ethics Committee Approval:** Dokuz Eylül University Non-Interventional Research Ethics Committee approval was obtained (2017/08-04).

**Conflict of Interest:** No conflict of interest has been declared by the authors.

**Funding:** The authors declared that this study received no financial support.

**Informed Consent:** Since this study was retrospective, informed consent was not obtained.

**Etik Kurul Onayı:** Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul onayı alınmıştır (2017/08-04).

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Çalışmanın finansal desteği bulunmamaktadır.

**Hasta Onamı:** Çalışmanın retrospektif olması nedeniyle hastalardan yazılı onam alınmamıştır.

## REFERENCES

1. Ward L, Tricco AC, Phuong P, et al. Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev. 2007;4:CD005324. https://doi.org/10.1002/14651858.CD005324.pub2
2. Ward LM, Konji VN, Ma J. The management of osteoporosis in children. Osteoporos Int. 2016;27:2147-79. https://doi.org/10.1007/s00198-016-3515-9
3. Paksu MS, Vurucu S, Karaoglu A, et al. Osteopenia in children with cerebral palsy can be treated with oral alendronate. Childs Nerv Syst. 2012;28:283-6. https://doi.org/10.1007/s00381-011-1576-9
4. Unal E, Abaci A, Bober E, Buyukgebiz A. Efficacy and safety of oral alendronate treatment in children and adolescents with osteoporosis. J Pediatr Endocrinol Metab. 2006;19:523-8.
5. Apkon S, Coll J. Use of weekly alendronate to treat osteoporosis in boys with muscular dystrophy. Am J Phys Med Rehabil. 2008;87:139-43. https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e3181583ddc
6. Chesnut CH, McClung MR, Ensrud KE, et al. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. Am J Med. 1995;99:144-52. https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)80134-X
7. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. N Engl J Med. 1995;333:1437-43. https://doi.org/10.1056/NEJM199511303332201
8. Sağlam H, Eren E, Papatya Çakır ED, Özboyacı E, Özgür T, Tarım Ö. The efficacy of alendronate in shildren with secondary osteoporosis. J Curr Pediatr. 2010;8:86-9. Available from:http:// http://www.guncelpediatri.com/makale_830/Sekonder-Osteoporozlu-Cocuklarda-Alendronat-Tedavisinin-Etkinligi-Ozgun-Arastirma.html
9. Bianchi ML, Cimaz R, Bardare M, et al. Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children: a prospective multicenter study. Arthritis Rheum. 2000;43:1960-6. https://doi.org/10.1002/1529-0131(200009)43:9<1960::AID-ANR6>3.0.CO;2-J
10. Rudge S, Hailwood S, Horne A, Lucas J, Wu F, Cundy T. Effects of once-weekly oral alendronate on bone in children on glucocorticoid treatment. Rheumatology (Oxford). 2005;44:813-8. https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh538
11. Baim S, Leonard MB, Bianchi ML, et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference. J Clin Densitom. 2008;11:6-21. https://doi.org/10.1016/j.jocd.2007.12.002
12. Bishop N, Arundel P, Clark E, et al. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2013 Pediatric Official Positions. J Clin Densitom. 2014;17:275-80. https://doi.org/10.1016/j.jocd.2014.01.004
13. Goksen D, Darcan S, Coker M, Kose T. Bone mineral density of healthy Turkish children and adolescents. J Clin Densitom. 2006;9:84-90. https://doi.org/10.1016/j.jocd.2005.08.001
14. Henderson RC, Lark RK, Gurka MJ, et al. Bone density and

metabolism in children and adolescents with moderate to severe cerebral palsy. Pediatrics. 2002;110:e5. https://doi.org/10.1542/peds.110.1.e5 Avalilable from: http://pediatrics.aappublications.org/content/110/1/e5.long
15. Wiernikowski JT, Barr RD, Webber C, Guo CY, Wright M, Atkinson SA. Alendronate for steroid-induced osteopenia in children with acute lymphoblastic leukaemia or non-Hodgkin's lymphoma: results of a pilot study. J Oncol Pharm Pract. 2005;11:51-6. https://doi.org/10.1191/1078155205jp145oa
16. Simon JA, Lewiecki EM, Smith ME, Petruschke RA, Wang L, Palmisano JJ. Patient preference for once-weekly alendronate 70 mg versus once-daily alendronate 10 mg: a multicenter, randomized, open-label, crossover study. Clin Ther. 2002;24:1871-86. https://doi.org/10.1016/S0149-2918(02)80085-6 Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149-2918(02)80085-6
17. Ghirardi A, Scotti L, Vedova GD, et al. Oral bisphosphonates do not increase the risk of severe upper gastrointestinal complications: a nested case-control study. BMC Gastroenterol. 2014;14:5. https://doi.org/10.1186/1471-230X-14-5
18. Recker RR, Lewiecki EM, Miller PD, Reiffel J. Safety of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. Am J Med. 2009;122:22-32. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.12.004
19. Demir E, Bereket A, Ozkan B, Topçu M. Effect of alendronate treatment on the clinical picture and bone turnover markers in chronic idiopathic hyperphosphatasia. J Pediatr Endocrinol Metab. 2000;13:217-21. https://doi.org/10.1515/JPEM.2000.13.2.217
20. Genant HK, Cooper C, Poor G, et al. Interim report and recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis. Osteoporos Int. 1999;10:259-64. https://doi.org/10.1007/s001980050224
21. Clark EM, Tobias JH, Ness AR. Association between bone density and fractures in children: a systematic review and meta-analysis. Pediatrics. 2006;117:291-7. https://doi.org/10.1542/peds.2005-1404
22. Houlihan CM, Stevenson RD. Bone density in cerebral palsy. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2009;20:493-508. https://doi.org/10.1016/j.pmr.2009.04.004
23. Shiraki M, Nakamura T, Fukunaga M, Sone T, Usami A, Inoue T. A multicenter randomized double-masked comparative study of different preparations of alendronate in osteoporosis - monthly (four weeks) intravenous versus once weekly oral administrations. Curr Med Res Opin. 2012;28:1357-67. https://doi.org/10.1185/03007995.2012.709838
24. 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
25. Speiser PW, Clarson CL, Eugster EA, et al. Bisphosphonate treatment of pediatric bone disease. Pediatr Endocrinol Rev. 2005;3:87-96. Available from: https://jhu.pure.elsevier.com/en/publications/bisphosphonate-treatment-of-pediatric-bone-disease-6
26. Winzenberg T, Powell S, Shaw KA, Jones G. Effects of vitamin D supplementation on bone density in healthy children: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2011;342:c7254. https://doi.org/10.1136/bmj.c7254
27. Edouard T, Glorieux FH, Rauch F. Predictors and correlates of vitamin D status in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:3193-8. https://doi.org/10.1210/jc.2011-1480

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2019;9(3):199-203
doi:10.5222/buchd.2019.30316

Özgün Araştırma / *Research Article*

# Diyabetik Hastalarda Özelleştirilmiş Eğitim Programının Metabolik Parametreler Üzerine Etkisi

# *The Effect of Specialized Education Programs in Diabetic Patients on the Metabolic Parameters*

**Semih Bolu**
**Özlem Yılmaz**
**Zeyneb Soysal Özdemir**
**İlknur Arslanoğlu**
**Filiz Bolu**

**ÖZ**

***Amaç:*** *HbA1c metabolik kontrolün ölçüsü olarak kullanılmakta olup, üç aylık ortalama kan şekeri değerini göstermektedir. Diyabet eğitiminin metabolik kontrol, duygusal durum ve öz-bakım üzerine uzun vadeli yararları gösterilmiştir. Bu çalışmada, diyabet kongresi ve yaz okulu öncesi ile sonrasında ölçülen HbA1c düzeyleri karşılaştırılarak, eğitim programının metabolik kontrol üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlandı.*
***Yöntem:*** *Bu çalışmada, diyabet kongresine ve yaz okuluna katılan, diyabetli çocuk ve aileleri ile erişkin diyabetlilere diyabet eğitimi verildi. Katılımcıların eğitim öncesi ve sonrası HbA1c ölçümleri yapıldı. Başka bir klinikten takip edilen hastaların söyledikleri HbA1c değerleri kabul edildi.*
***Bulgular:*** *Bu çalışmada, diyabet kongresine katılan 91 diyabetli arasından, 57 kişi çalışmaya dahil edildi. Yaz okuluna ise 58 diyabetli hasta katıldı. Kongre öncesi ortalama HbA1c değeri 8,88, kongre sonrası 8,76 iken, yaz okulu öncesi ortalama HbA1c değeri 9,94, sonrası ise 9,6 olarak bulundu. Kongre ve yaz okulunun öncesindeki ve sonrasındaki HbA1c düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.*
***Sonuç:*** *Çalışmamızda, diyabetli bireylerde komplikasyonların azaltılması için iyi HbA1c değerleri hedeflenmektedir. Bu hedefi tutturmak için bireylerin motivasyonlarının artırılması, hastaların ve ailelerin diyabet eğitimlerinin tekrarlanması ve eğitimin sürekliliği gerekmektedir.*

***Anahtar kelimeler:*** *Diyabet, hasta kongresi, hemoglobin A1c, yaz okulu*

**ABSTRACT**

***Objective:*** *In diabetes mellitus, HbA1c is used as an indicator for metabolic control and shows the average of blood glucose levels over the past three months. Long-term benefits of diabetes education on metabolic control, emotional state and self-care have been shown. In this study, we have compared HbA1c levels measured before and after diabetes congress and summer school and aimed to investigate the effect of the training program on metabolic control.*
***Methods:*** *Diabetes education was provided for diabetic children, their families and adults that attended diabetes congress and summer school. HbA1c levels of the participants were measured before and after diabetes education. For patients followed from another clinics, declared HbA1c values were accepted.*
***Results:*** *Fifty-seven individuals among 91 diabetic patients who attended the Diabetes Congress were included in the study Fifty-eight diabetic patents participated in summer school. Average HbA1c levels of the participants before, and after the congress were found to be 8.88%, and 8.76%, respectively. Average HbA1c levesl were found to be 9.94%, and 9.6% before, and after the summer school trainings, respectively. There was no statistical significant differences between the HbA1c values before and after the education programmes.*
***Conclusion:*** *In diabetic individuals good HbA1c values were targeted to reduce complications. In order to achieve this goal, it is necessary to increase the motivation of the individuals, to repeat, and sustain the diabetes education programs of the patients and their families.*

***Keywords:*** *Diabetes, patient congress, hemoglobin A1c, summer school*

**Alındığı tarih:** 02.09.2018
**Kabul tarihi:** 10.07.2019
**Online Yayın tarihi:** 06.12.2019

**Özlem Yılmaz**
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı,
Düzce - Türkiye
ozlemkarakasli@hotmail.com
**ORCİD:** 0000-0003-3223-2554

**S. Bolu** 0000-0002-8183-2188
**Z. Soysal Özdemir** 0000-0003-3959-7767
**İ. Arslanoğlu** 0000-0002-4975-9718
*Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi*
*Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları*
*Anabilim Dalı,*
*Düzce, Türkiye*

**F. Bolu** 0000-0002-1228-3461
*Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi,*
*Halk Sağlığı Anabilim Dalı,*
*Düzce, 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

Diyabetes Mellitus insülin sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, yağ, protein metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik metabolik bir hastalıktır [(1)]. Yaşam tarzındaki değişim sonucu azalmış fiziksel aktivite ve artmış obezite ile tüm dünya ülkelerinde diyabet görülme sıklığı artmaya devam etmektedir [(2)]. Uluslararası Diyabet Federasyonu 2014 verilerine göre, tüm dünyada diyabet prevelansı %8,3 olup bu 387 milyon kişiyi göstermektedir. Bu sayıya 2035 yılında 205 milyon yeni diyabetlinin eklenmesi beklenmektedir. Diyabetli hastaların yarısı diyabetli olduklarını bilmemektedirler [(3)]. Türkiye Diyabet Epidemiyolojisinin (TURDEP-1) 1997-1998 yıllarındaki çalışma sonuçlarına göre, ülkemizdeki diyabet prevalansı %7,2 iken, 2010 yılındaki TURDEP-II çalışmasında %13,7'ye ulaşmıştır. Günümüzde ülkemizde yaklaşık yedi milyon diyabetli erişkinin olduğu tahmin edilmektedir. Diyabet hastalarının %5-10'u tip 1 diyabetlidir ve tip 1 diyabetli birey sayısı giderek artmaktadır [(4)]. Tüm dünyada yaklaşık 497.100 çocuğun tip 1 diyabet ile yaşadığı ve her yıl 15 yaş altı 79.100 çocukta tip 1 diyabet geliştiği tahmin edilmektedir [(3)]. Türkiye'de 15 yaş altı çocuklarda tip 1 diyabet insidansının 3.2/100.000 çocuk/yıl olduğu tahmin edilmektedir [(5)].

Diyabete bağlı tüm mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların metabolik kontrolle olan yakın ilişkisi çok iyi bilinmektedir. Bu nedenle metabolik kontrolü gösteren glukozile hemoglobin (HbA1c) düzeyinin takipte önemi büyüktür. "International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes" (ISPAD) tarafından 2007 yılında DM'da glisemik kontrol hedefi, HbA1c için optimal kontrol <%7,5, suboptimal kontrol %7,5-9, kötü kontrol %9 ve üzeri olarak önerilmiştir [(6)]. Metabolik kontrolün iyi olmasını sağlamak amacı ile her hastaya medikal tedavi ile beraber, eğitim, bilinçlendirme ve motivasyon üzerine yoğunlaşma girişimleri yapılmalıdır [(7,8)]. Bu çalışmada, diyabetliler için düzenlenen diyabet kongresi ve yaz okulu etkinlikleri ile diyabet eğitiminin tekrar edilmesi, diyabet ile ilgili bilinç düzeyinin artırılması, diyabetli bireyler ve ailelerinin yeniden motive edilmesi amaçlandı. Kamp öncesi ve sonrası bakılan HbA1c düzeylerinin karşılaştırılması ile de yapılan etkinliklerin metabolik kontrol üzerine etkisi değerlendirildi.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Hastanemiz Çocuk Endokrinoloji Kliniği diyabet ekibinde çocuk endokrinoloji uzmanı, yan dal uzmanlık öğrencisi, diyabet hemşiresi ve diyetisyen yer almaktadır. Diyabetli olgularda gerekli durumlarda bu ekibe sosyal hizmet uzmanı, psikolog ve çocuk psikiyatri hekimi dahil olabilmektedir. Çalışma kapsamında, diyabetli olguların, diyabetliler için düzenlenen kongre ve yaz okulu öncesi ile bu etkinliklerden üç ay sonrasında ölçülen HbA1c değerlerinin karşılaştırılması amacıyla aşağıdaki uygulamalar başlatıldı.

Diyabetlilere yönelik üç gün süren bir kongre düzenlendi. Kongreye yaşları dört ile 41 arasında değişen 91'i diyabetli birey olmak üzere toplam 210 kişi katıldı. Diyabetli katılımcıların 57'si çalışmaya dahil oldu. Diyabet kongresine çocuk ve erişkin endokrinoloji uzmanları, tıp öğrencisi, diyabet hemşireleri, diyetisyenler, sosyal hizmet uzmanları, diyabetli sporcular konuşmacı olarak katıldılar. İnsülin tedavisi, hastalık yönetebilme, diyet çeşitleri ve diyabette yeni tedavi yaklaşımları diyabet profesyoneller tarafından irdelendi. Karbonhidrat sayımı eğitimi teorik ve pratik uygulamalı olarak verildi. Ayrıca diyabetlilerin sosyal yaşamda sık karşılaştığı sorunlar, diyabetlilerin toplumdaki yeri, çalışma hayatındaki ortak sorunları gibi konular sosyal hizmet uzmanları ile diyabetli ve diyabetli yakınları tarafından karşılıklı görüşüldü. Kongreye konuşmacı olarak katılan diyabetli sporcular, sporla ilişkili kendi deneyimlerini kongre katılımcılarına sundular. Diyabetliler için düzenlenen beş günlük yaz okuluna yaşları beş ile 23 arasında değişen 33'ü kız ve 25'i erkek toplam 58 diyabetli birey katıldı. Bu katılımcıların 12'si kız, 12'si erkek olup, toplam 24'ünü diyabet kongresine de katılanlar oluşturmaktaydı. Yaz okulunda diyabetli bireyler dışında çocuk endokrinoloji uzmanı, yan dal asistanı, diyabet hemşiresi, diyetisyen ve sosyal hizmet uzmanı yer aldı. Yaz okulu ile bir kısmı ailelerinden ilk defa ayrılan bireylerin öz güvenlerinin sağlanması, motivasyonlarının arttırılması amaçlandı. Yaz

okulu boyunca öğünlerde alınan yiyecekler üzerinden pratik karbonhidrat sayımı eğitimi tekrarlandı. Etkinliğin bir gününde, yaz okuluna gelebilen diyabetli yakınlarına da diyabet ve karbonhidrat sayım eğitimi tekrar edildi. Yemek öncesi kan şekeri ölçümü ve insülin dozu hesaplama, tokluk şekeri ölçümü gibi güncel hayattaki uygulamalar anımsatıldı.

Çalışmaya katılan hastaların ve velilerinin onamı sözlü ve yazılı olarak alınmıştır. Çalışmanın Etik Kurul onayı 27/06/2016 tarihinde 2016/01 sayı ile alınmıştır.

İstatistiksel analizler SPSS 18.0 paket programı ile yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. HbA1c düzeyleri normal dağılım gösterdiği için gruplar arası karşılaştırmada Student t testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak p'nin 0.05'ten küçük olduğu durumlar kabul edildi.

## BULGULAR

Kongre ve yaz okuluna katılanların yaş dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. Diyabet kongresine katılan katılımcıların ortalama yaşı 15,21±8,05, yaz okuluna katılan diyabetlilerin ortalama yaşı 14,25±3,75'tir.

**Tablo 1. Kongre ve yaz okuluna katılanların yaş dağılımı.**

| | | n | Ortalama | Standart sapma | En Küçük | En Büyük |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Yaş | Kongreye katılanlar | 57 | 15.21 | 8.05 | 4 | 41 |
| | Yaz okuluna katılanlar | 58 | 14.25 | 3.75 | 5 | 23 |

**Tablo 2. Kongreye ve yaz okuluna katılanların HbA1c düzeylerinin dağılımı.**

| | | n | Ortalama | Standart sapma | p |
|---|---|---|---|---|---|
| Kongreye katılanlar | Kongre öncesi HbA1c | 57 | 8.88 | 1.63 | 0.519 |
| | Kongre sonrası HbA1c | 57 | 8.76 | 1.68 | |
| Yaz okuluna katılanlar | Yaz okulu öncesi | 58 | 9.94 | 2.54 | 0.314 |
| | Yaz okulu sonrası | 58 | 9.68 | 2.21 | |

Kongre ve yaz okuluna katılanların HbA1c düzeylerinin dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir. Diyabet kongresine katılan diyabetlilerin kongre öncesi ortalama HbA1c değeri 8,88±1,63, kongre sonrası 8,76±1,68 bulunmuştur. Yaz okuluna katılanların yaz okulu öncesi ortalama HbA1c değeri 9,94±2,54, yaz okulu sonrası ise 9,68±2,21'dir. Kongre ve yaz okulunun öncesindeki HbA1c düzeyleri ile sonrasında bakılan HbA1c düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

## TARTIŞMA

Glukoza enzimatik olmayan reaksiyon ile bağlanmış hemoglobin yüzdesini ölçen ve ölçümden 10-12 hafta öncesine kadar olan kan glukoz düzeyini gösteren hemoglobin A1c (HbA1c) diyabet kontrolünde önemli bir parametre olarak kabul edilmektedir. HbA1c değerlerinin altı yaş altında 8,5, 6-12 yaş arası 8, 13-19 yaş arası 7,5, 19 yaş sonrası ise yedinin altında olması hedeflenmektedir [9]. American Diabetes Association (ADA)'ın 2015 yılındaki yeni önerisi ise HbA1c'nin ise tüm çocukluk ve adolesan dönemde 7,5'in altında tutulmasıdır [10]. HbA1c düzeylerinde %1'lik bir azalmanın diyabete bağlı mikrovasküler komplikasyon gelişme riskinde %37'lik, diyabete bağlı ölüm riskinde ise %21'lik bir azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [11].

Diyabette iyi metabolik kontrol sağlamak için her hastanın yeterli medikal tedavisi ile birlikte hastalık hakkında eğitim, bilinçlendirme ve motivasyon girişimleri yapılmalıdır. Hasta eğitimi diyabet tedavisinin en önemli basamaklarındandır. Diyabet eğitiminin metabolik kontrol, duygusal durum ve öz-bakım üzerine uzun vadeli yararları gösterilmiştir [12]. Diyabet eğitimi ile hastalığın komplikasyonlarında ve hastaneye yatış sayısında azalma da sağlanabilmektedir [13]. Paulozzi ve ark.'nın [14] yaptıkları çalışmada, diyabet eğitimi ile diyabetlilerin hastalık hakkındaki bilgi düzeyinde önemli derecede artışla beraber, hastalıklarını yönetme becerileri ve davranışlarında önemli derecede düzelme olduğu gösterilmiştir.

Diyabet eğitiminin HbA1c düzeyine etkisi ile ilgili

çeşitli araştırmalar bulunmaktadır. Kyzer ve ark. [15] ayaktan tedavi edilen 118 Tip 2 diyabetli hastaya diyabet eğitim programı uygulamaları sonrası HbA1c değerlerinde eğitim öncesine göre önemli derecede azalma saptadıklarını bildirmişlerdir. Aliha ve ark. [16] 62 tip 2 diyabetli hastaya öz bakım grup eğitimi uygulamışlar ve 12 hafta boyunca bu hastaları diyabet konusunda eğitim almış bir hemşire tarafından telefon ile yakın takibe almışlardır. Çalışma sonucunda, diyabetli hastaların tedavi önerilerine bağlılığının, HbA1c değerlerinde %1,4 azalma yaparak metabolik kontrolü iyileştirdiği gösterilmiştir. Misuraca ve ark. [17] İtalya'da düzenledikleri yaz kampı sonrası diyabetlilerin hastalık bilgisinde ve hastalığı yönetme becerilerinde önemli derecede artma olduğunu bildirmişlerdir. Bu etkinliğin HbA1c düzeyleri üzerine etkisini incelediklerinde olumlu etkinin yalnızca kamp sonrası düzenli kontrollere ve aylık diyabet toplantılarına katılan diyabetlilerde görüldüğünü belirlemişlerdir. Semiz ve ark. [18] Antalya'da 10 gün süren diyabet yaz kampına katılan çocuklara kamp boyunca eğitim vermişler, 28 diyabetli ilk yaz kampına katılırken, 42 diyabetli hem ilk hem de ikinci yıl diyabet kampına katılmıştır. Kamp sonrası değerlendirmede ardışık kamp programına katılan çocukların diyabet bilgi düzeyinde iyileşme, yalnızca ilk kampa katılan çocuklara göre daha belirgin iken, HbA1c düzeylerinde önemli bir değişiklik olmadığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da, benzer şekilde kongre ve yaz okulu etkinlikleri sonrasında bakılan HbA1c düzeylerinde etkinlik öncesine göre anlamlı iyileşme gözlenmedi. Bu bulgular ışığında iyi metabolik kontrolü sağlayabilmek için eğitim etkinliklerinin süreklilik göstermesi, düzenli poliklinik kontrolleri yapılarak diyabetli birey ve yakınları ile yakın iletişim sağlanması ve böylece diyabetlilerin bilgi ve motivasyonlarının artırılması gerektiği sonucuna varıldı.

Çalışmamızda, etkinlik öncesi ve sonrası bakılan HbA1c değerleri arasında anlamlı farkın olmamasının nedeni HbA1c kontrollerinin etkinlikten kısa süre sonra bakılması olabilir. Diyabetli bireylerin hastalıkla ilgili tutum ve davranışlarının olumlu yönde değişmesi bir süreç içinde gerçekleşeceği için yapılan eğitim programının esas yansıması uzun vadede ortaya çıkacağı umulmaktadır. Daha iyi HbA1c değerleri ve daha iyi diyabet kontrolü için diyabet eğitiminin sürekliliğine ve bu eğitim programlarına düzenli katılımın gerekli olduğuna inanıyoruz.

**Etik Kurul Onayı:** Düzce Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alınmıştır (27/06/2016-1).
**Çıkar Çatışması:** Yoktur.
**Finansal Destek:** Yoktur.
**Hasta Onamı:** Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı.

**Ethics Committee Approval:** Duzce University Clinical Research Ethics Committee approval was obtained (27/06/2016-1).
**Conflict of Interest:** None.
**Funding:** None.
**Informed Consent:** Informed consent was received from all patients.

## KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Definition diagnosis and classification diabetes mellitus and its complication, Report of a WHO Consultation, Department of Non Communicable Disease Surveillance, Geneva, 1999. p. 1-65.
2. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimated of the prevalence of diabetes for 2010-2030. Diabetes Research and Clinical Practice. 2010;81(1):4-14. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.10.007
3. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 6th Edition revision, 2014.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2014. Diabetes Care. 2014;37(1):14-80. https://doi.org/10.2337/dc14-S014
5. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 4th Edition, Brussels, 2009.
6. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. Pediatric Diabetes. 2007;8:408-18.
7. Kaufman FR, Halvorson M, Carpenter S. Association Between Diabetes Control and Visits to a Multidisciplinary Pediatric Diabetes Clinic. Pediatrics. 1999;103:948-51. https://doi.org/10.1542/peds.103.5.948
8. Duke DC, Geffken GR, Lewin AB, Williams LB, Storch EA, Silverstein JH. Glycemic Control in Youth with Type 1 Diabetes: Family Predictors and Mediators. Journal of Pediatric Psychology. 2008;33:719-27. https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsn012
9. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, et al. American Diabetes Association. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2005;28:186-212. https://doi.org/10.2337/diacare.28.1.186
10. American Diabetes Associatıon. Standarts of Medical Care in

Diabetes- 2015: Summary of Revisions. Diabetes Care. 2015;38(Suppl. 1):S4. https://doi.org/10.2337/dc15-S003
11. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ August. 2000;321:405-12. https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.405
12. Rubin RR, Peyrot M, Saudek CD. Effect of diabetes education on self-care, metabolic control and emotional well-being. Diabetes Care. 1989;12(10):673-9. https://doi.org/10.2337/diacare.12.10.673
13. Graber AL, Christman BG, Alogna MT, Davidson JK. Evaluation of diabetes patient-education programs. Diabetes. 1977;26(1):61-4. https://doi.org/10.2337/diab.26.1.61
14. Paulozzi LJ, Norman JE, Mc Mahon P, Connell FA. Outcomes of a diabetes education program. Public Health Rep. 1984;99(6):575-9.
15. Kyzer H, Hakkak R, Carroll P, Hays N, Harris MM. Effectiveness of outpatient diabetes education on HbA1c levels. The FASEB Journal. 2008;22:872.4.
16. Aliha JM, Asgari M, Khayeri F, Ramazani M, Farajzadegan Z, Javaheri J. Group education and nurse-telephone follow-up effects on blood glucose control and adherence to treatment in type 2 diabetes patients. Int J Prev Med. 2013;4(7):797-802.
17. Misuraca A, Di Gennaro M, Lioniello M, Duval M, Aloi G. Summer camps for diabetic children: an experience in Campania, Italy. Diabetes Res Clin Pract. 1996;32(1-2):91-6. https://doi.org/10.1016/0168-8227(96)01219-3
18. Semiz S, Bilgin UO, Bundak R, Bircan I. Summer camps for diabetic children: an experience in Antalya, Turkey. Acta Diabetol. 2000;37(4):197-200. https://doi.org/10.1007/s005920070005

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2019;9(3):204-210
doi:10.5222/buchd.2019.75508

Özgün Araştırma / *Research Article*

# Çocuk Hastalarda Düşme Riskinin Değerlendirilmesinde Humpty Dumpty ve BUÇH Ölçeklerinin Karşılaştırılması

**Nuray Çetintaş**
**Aysel Gürkan**

# *Comparison of Humpty Dumpty and BUCH Scales for Assessment of Fall Risk Among Pediatric Patients*

**ÖZ**

***Amaç:*** *Bu çalışmanın amacı, çocuk hastaların düşme riskinin değerlendirilmesinde Humpty Dumpty ve BUÇH ölçeklerinin kestirim geçerliliğini belirlemektir.*
***Yöntem:*** *Metadolojik türdeki bu çalışma, Ekim 2016-Nisan 2017 tarihleri arasında Ankara'da bir çocuk hastanesinin yoğun bakımlar ve acil servis dışındaki tüm yataklı servislerinde yapıldı. Örneklemi 0-18 yaş grubu yatarak tedavi gören çocuklar oluşturdu. Çalışmaya alınmaya kriterlerini karşılayan ve düşmeyen 200 hastanın verileri Ekim 2016-Nisan 2017 tarihleri arasında prospektif olarak, 2014-2015 yılları arası düşen 16 hasta verileri retrospektif olarak elde edildi. Veriler BUÇH ve Humpty Dumpty düşme riskini tanılama ölçekleri ile toplandı. Her iki ölçeğin kestirim geçerliliği; duyarlılık, özgüllük, pozitif kestirim değeri, negatif kestirim değeri ve ROC eğrisi altında kalan alan değerlerine dayalı olarak değerlendirildi.*
***Bulgular:*** *Humpty Dumpty ölçeğinin (13.5 kesme noktası ile) duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif kestirim değerleri sırasıyla %87,5, %60, %14,8, %98,3; BUÇH ölçeğinin (15,5 kesme noktası ile) %100, %33,5, %10,7, %100; (16,5 kesme noktası ile) %87,5, %41,0, %10,6, %97,6 olarak bulundu. ROC eğrisi altında kalan alan Humpty Dumpty için 0,739, BUÇH için 0,657 olarak saptandı.*
***Sonuç:*** *Çocuk hastaların düşme riskini değerlendirmede iki ölçek arasında Humpty Dumpty ölçeği daha iyi kestirim değerleri sundu.*

***Anahtar kelimeler:*** *Çocuk hasta, düşme, risk tanılama, kestirim geçerliliği*

**ABSTRACT**

***Objective:*** *The aim of this study is to determine the predictive validity of the Humpty Dumpty and BUÇH scales in the assessment of the fall risk of child patients.*
***Methods:*** *This methodological study was carried out between October 2016 and April 2017 in all the inpatient wards of a child hospital in Ankara except for its intensive care unit and emergency services. Its sampling consisted of children aged 0-18 receiving inpatient treatment. The data of 200 patients who met the inclusion criteria and had not a fall incident was obtained prospectively between October 2016 and April 2017 and the data of 16 patients who had a history of fall incident between 2014 and 2015 were obtained retrospectively. The data were collected through the BUÇH and Humpty Dumpty fall risk assessment scales. The predictive validity of both scales was assessed based on sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and the area values under ROC curve.*
***Results:*** *The sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values were found to be 87.5%, 60%, 14.8%, and 98.3% (with a cut-off point of 13.5%), respectively, for the Humpty Dumpty scale and 100%, 33.5%, 10.7%, and 100% (with a cutoff point of 15.5%) and 87.5%, 41.0%, 10.6%, and 97.6% (with a cut-off point of 16.5%), respectively, for the BUÇH scale. The area under ROC curve was detected to be 0.739 for Humpty Dumpty and 0.657 for BUÇH scales.*
***Conclusion:*** *The Humpty Dumpty scale offered better predictive values relative to BUÇH scale in the assessment of fall risk of child patients.*

***Keywords:*** *Pediatric patient, fall, risk identification, predictive validity*

**Alındığı tarih:** 01.04.2019
**Kabul tarihi:** 21.07.2019
**Online Yayın tarihi:** 06.12.2019

**Aysel Gürkan**
Marmara Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Hemşirelik Bölümü, Cerrahi
Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı,
Başıbüyük Mah. Maltepe
Başıbüyük Yolu Sok. No:9/4/1
Maltepe 81190 İstanbul - Türkiye
agurkan@marmara.edu.tr
**ORCİD:** 0000-0002-9898-1868

**N. Çetintaş** 0000-0002-8799-708X
*TC Ankara Valiliği İl Sağlık Müdürlüğü Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, 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

Sağlık hizmetlerinin sunumu sırasında tıbbi hataların önlenmesi ve hasta güvenliğinin sağlanması tüm sağlık çalışanlarının önceliklerindir [1]. Düşmeler hastalarda korku ve anksiyeteye, minör ve majör yaralanmalara, hastanede kalış süresi, morbidite ve maliyet artışına, sağlık çalışanlara karşı güven kaybı ve yasal sorunlara, hatta mortaliteye yol açan önemli bir hasta güvenliği ve kalite sorunudur [2-4]. Hasta düşmeleri her yaş grubunda görülmekle birlikte, çocuklar gelişimsel özellikleri, hastalıklara bağlı tanı, tedavi işlemleri ve kullanılan ilaçlar nedeniyle riskli grubu oluştururlar [5-7]. Hastanede yatan çocuklarda düşme oranı %051-2,19 arasında [3,8] ve düşme ilişkili yaralanma oranı %36 olarak bildirilmiştir [3].

Hasta, ailesi, sağlık kuruluşları ve ülke üzerindeki olumsuz etkileri göz önüne alındığında, düşmelerin önlenmesi önemlidir [9,10]. Bunun için öncelikli adım, geçerli ve güvenilir bir ölçüm aracı ile riskli hastaların değerlendirilmesidir [11,12]. Bu kapsamda 2011 yılında TC Sağlık Bakanlığı tarafından geliştirilen Harizmi ölçeğinin kullanılması önerilmiş ve kurumların kullanacakları ölçeklere kendilerinin de karar verebileceği belirtilmiştir [13,14]. Aynı tarihte Demir ve ark. [8] tarafından BUÇH düşme riskini tanılama ölçeği geliştirilmiş ve çocuk hastalarda düşme riskinin tanılanmasında geçerli ve güvenilir bir araç olduğu bildirilmiştir. 2017 yılında Yöntem ve ark. [14] tarafından BUÇH ile Harizmi ölçekleri karşılaştırılmış ve BUÇH'a göre Harizmi ölçeğinin düşmeyen hastayı kestirim oranının yüksek, düşen hastayı kestirim oranının oldukça düşük olduğu belirtilmiştir. Araştırmanın yürütüldüğü kurum gibi bazı hastanelerde de uluslararası literatürde geçerli ve güvenilir bir araç olduğu bildirilen [15] ancak ulusal literatürde böyle bir doğrulamanın yapılmadığı ölçeklerden biri olan Humpty Dumpty düşme riskini tanılama ölçeği kullanılmıştır. Bu nedenle, mevcut çalışmada Humpty Dumpty ölçeğinin Türk çocuk hastaların düşme riskini kestirim geçerliliği incelendi. Bu çalışmanın amacı, çocuk hastaların düşme riskini değerlendirmede Humpty Dumpty ile BUÇH düşme riskini tanılama ölçeklerini karşılaştırmak ve hangisinin en yüksek kestirim geçerliliğine sahip olduğunu belirlemektir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Metadolojik türdeki bu çalışma, Ankara'da bir çocuk hastanesinde Ekim 2016-Nisan 2017 tarihleri arasında yapıldı. Çalışma öncesi Etik Kurul (21.06.2016-52) ve kurum izni (20.09.16-78) alındı.

Literatürde ölçek çalışmalarında ulaşılması gereken örneklem büyüklüğü ile ilgili olarak ölçeğin toplam madde sayısının 5-10 katı olması, örneklem sayısının da 200'den az olmaması bildirilir [16]. Risk değerlendirme ölçeklerinde ise kurumda tanılanması istenen sorunun görülme sıklığı dikkate alınarak örneklem sayısının belirlenmesi önerilir [8]. Çalışmanın yürütüldüğü kurum 272 yatak kapasiteli bir hastanedir. Hastane kayıtlarına göre 2014 yılında 14,038 hastada 11 (%07), 2015 yılında ise 16,581 hastada 9 (%05) düşme olayı rapor edilmiştir. Humpty Dumpty 7 ve BUÇH ölçeği 11 maddeden oluşmaktadır. Bu bilgiler ışığında, örnekleme 200 hasta alınması kararlaştırıldı. Çalışmaya hastanenin tüm servislerinde yatarak tedavi gören 0-18 yaş arası çocuklar dahil edildi. Acil servis ve yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalar yüksek riskli kabul edildiğinden bu servislerde yatarak tedavi gören düşen ve düşmeyen çocuklar çalışma kapsamı dışında tutuldu.

Veriler, çocukların sosyodemografik bilgileri ile Humpty Dumpty ve BUÇH düşme riskini tanılama ölçeklerinin maddelerini içeren veri formu aracılığıyla toplandı.

Humpty Dumpty düşme riskini tanılama ölçeği, yatan hastalarda düşmeye neden olan risk faktörlerini belirlemek ve düşmelerin önlenmesine yönelik bir protokol oluşturmak amacıyla Hill-Rodriguez ve ark. [15] tarafından geliştirilmiştir. Ölçek; yaş, cinsiyet, tanı, bilinç durumu, çevresel faktörler (düşme öyküsü, yaşa uygun yatak kullanımı, mobilyalar, yataklı servis/ayaktan üniteler), cerrahi/sedasyon/anestezi ve ilaç kullanımı olmak üzere toplam yedi madde ve her bir maddenin alt boyutlarından oluşmaktadır. Birdört arasında puanlandırılan alt boyutların toplamından 7-23 arası puan alınabilmektedir. Ölçeğin kesme noktası 12 olup 7-11 arası puan düşük riski, 12 ve üzeri puan yüksek riski göstermektedir [6,15].

BUÇH düşme riskini tanılama ölçeği, Demir ve ark. [5,8] tarafından geliştirilmiştir. Ölçek hastanın yattığı

klinik, yaş, düşme öyküsü, tanı, mental durum, yaşam bulguları, tedavi, sedasyon alma durumu, mobilizasyonda kısıtlama, bakım veren kişi, çevresel faktörler/yatak olmak üzere toplam 11 maddeden oluşmaktadır. Ölçeğin kesme noktası 16,5 olup, 16,5 ve üstü puan yüksek riski göstermektedir [5,8].

Humpty Dumpty düşme riskini tanılama ölçeği 2013 yılından itibaren araştırmanın yürütüldüğü hastanede kullanılmakla birlikte, ölçeğin psikometrik özelliklerinin incelendiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmada öncelikle ölçeğin psikolinguistik özellikleri incelendi. Ölçeği geliştiren Deborah Hill-Rodriguez'den kullanım izni alındı. Orjinali İngilizce olan ölçeğin Türkçeye çevirisi akademisyen iki kişiye yaptırıldı. Daha sonra bu çeviriler araştırmacılar tarafından bir araya getirildi. Farklılık gösteren ifadeler, çeviriyi yapan kişilerle görüşülerek ortak cümle haline getirildi. Oluşturulan Türkçe form, ana dili Türkçe olan, İngilizceyi ana dili gibi konuşabilen ve ölçeğin orjinal halini daha önce görmemiş bir kişi tarafından yine İngilizceye çevrildi. Ölçeğin orijinal hali ile İngilizceye çevrilmiş hali, aralarında farklılık olup olmadığı açısından farklı bir akademisyene incelettirildi. Orjinal hali ile çevirisi arasında anlam farklılığı olmayan ölçeğin böylece çeviri ve dil geçerliliği sağlandı. Daha sonra ölçek 10 kişilik uzman grubun görüşüne sunuldu ve geri bildirimleri sonrası elde edilen sonuçlar kapsam geçerlik indeksi (KGİ), Davis tekniği ile değerlendirildi [17,18]. Tüm ölçek maddeleri için uygun kapsam geçerliği anlamına gelen, KGİ değeri 0,98 olarak bulundu [17].

Araştırmanın yürütüldüğü hastanenin kliniklerindeki yatak sayıları göz önüne alınarak, her klinikte kaç hasta ile görüşüleceği planlandı. Sonra kliniklerde kaç hasta ile görüşme yapılacak ise o sayıda yatak rastlantısal örnekleme ile seçildi ve seçilen yataklarda tedavi gören hastalar ile görüşüldü. Belirlenen yataklarda yatan çocuk hastaların ebeveynleri araştırma süreci ile ilgili bilgilendirildi ve yazılı onayları alındı. Veri toplamada tutarlılığı sağlamak için tüm ölçekler (maddeler dahil) bir araştırmacı tarafından dolduruldu ve uygulanması ortalama 5 dk. sürdü. Hastanede yatarak tedavi gördükleri süreçte hastalar her gün izlendi. Bu dönemde izlenen 200 hastanın hiçbirinde düşme olmadı. Böylece, Ekim 2016 - Nisan 2017 ayları arasında tedavi gören ve düşmeyen hasta verileri elde edilmiş oldu. Humpty Dumpty düşme riskini tanılama ölçeğinin duyarlılık ve özgüllüğünü belirlemek için geriye dönük hasta dosyaları tarandı. Hastanede 2014 ve 2015 yıllarında yatarak tedavi gördüğü sırada düşen 20 hastadan örnekleme alınma kriterlerini karşılayan 16 hastanın verilerine ulaşıldı. Böylece düşen hasta verileri elde edildi.

**İstatistiksel analiz:** Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Shapiro Wilk testi ile incelendi. Tanımlayıcı istatistikler, sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Bağımsız gruplarda sürekli değişkenler Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Eşzamanlı ölçek puanları Spearman korelasyon katsayısı ile analiz edildi. Ölçeklerin kestirim geçerliliği, duyarlılık, özgüllük, pozitif kestirim değeri (PKD), negatif kestirim değeri (NKD) ve işlem karakteristiği (Receiver Operating Characteristic, ROC) eğrisi altındaki alan (Area Under Curve, AUC) esas alınarak değerlendirildi. $P<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Örneklemin %52,8 (n=114)'i erkek, %47,2 (n=102)'si kız olup, %50,9 (n=110)'u üç yaşın altın-

**Tablo 1. Çocukların bireysel özellikleri (N=216).**

| Değişkenler | n | % |
|---|---|---|
| Yaş | | |
| 3 yaş altı | 110 | 50.9 |
| 3-6 yaş | 26 | 12.1 |
| 7-12 yas | 43 | 19.9 |
| 12 yaş ve üzeri | 37 | 17.1 |
| Cinsiyet | | |
| Erkek | 114 | 52.8 |
| Kadın | 102 | 47.2 |
| Görme engeli | | |
| Yok | 209 | 96.7 |
| Var | 7 | 3.2 |
| İşitme engeli | | |
| Yok | 213 | 98.6 |
| Var | 3 | 1.4 |
| Yardımcı cihaz kullanımı | | |
| Yok | 201 | 93.1 |
| Gözlük kullanımı | 6 | 2.8 |
| İşitme cihazı | 1 | 0.4 |
| Tekerlekli sandalye/yürüteç | 8 | 3.7 |

daydı. Çocukların bireysel özelliklerine Tablo 1'de yer verildi.

Çocukların Humpty Dumpty düşme riskini tanılama ölçeği toplam puan ortalaması 12,5±2,7, BUÇH düşme riskini tanılama ölçeği toplam puan ortalaması 17,2±2,9 olarak bulundu (Tablo 2). Düşmeyen çocuklara göre düşen çocukların hem Humpty Dumpty hem de BUÇH ölçeği toplam puan ortalaması anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla p<0,001; p<0,05) (Tablo 3). Spearman korelasyon katsayısı da iki ölçeğin toplam puan ortalamaları arasında pozitif yönde ileri düzeyde ilişki olduğunu gösterdi (r=0,785; p<0,001).

Düşme durumu referans alınarak yapılan ROC analizi sonucunda, her iki ölçek için AUC değerleri istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla p<0,001; p<0,05). Humpty Dumpty ölçeğinin 13,5 kesme noktası ile duyarlılığı %87,5, özgüllüğü %60, PKD %14,8 ve NKD %98,3 olarak bulundu. Bu çalışmada, BUÇH ölçeğinin istatistiksel uygun kesme noktası 15,5 olarak saptandı. Ölçeğin 15,5 kesme noktası ile duyarlılığı %100, özgüllüğü %33,5, PKD %10,7 ve NKD %100 olarak belirlendi. Ölçeğin 16,5 kesme noktasında duyarlılığı %87,5, özgüllüğü %41, PKD %10,6 ve NKD %97,6 idi (Tablo 4). Ölçeklerin ROC eğrisi Grafik 1'de gösterildi.

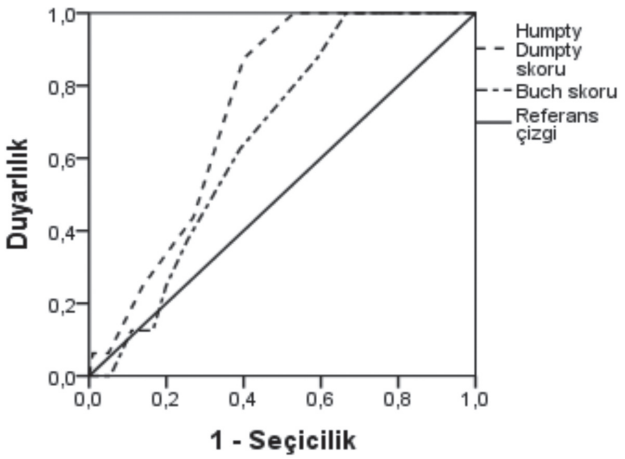
**Tablo 2. Ölçeklerin ortalama puanları (N=216).**

| Ölçekler | Ort±SS | Ortanca | Min. | Max. |
|---|---|---|---|---|
| Humpty Dumpty | 12.5±2.7 | 13.0 | 8.0 | 18.0 |
| BUÇH | 17.2±2.9 | 17.0 | 12.0 | 23.0 |

**Tablo 3. Düşen ve düşmeyen çocukların Humpty Dumpty ve BUÇH düşme riskini tanılama ölçekleri toplam puan ortalamalarının karşılaştırılması.**

| | Düşen (n=200) | | Düşmeyen (n=16) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ölçekler | Ort±SS | Ortanca (min.-maks) | Ort±SS | Ortanca (min.-maks) | z* | P |
| Humpty Dumpty | 14.7±1.3 | 14.0 (13.0-18.0) | 12.3±2.8 | 13.0 (8.0-18.0) | 3.200 | 0.001 |
| BUÇH | 18.4±1.9 | 18.0 (16.0-22.0) | 17.1±2.9 | 17.0 (12.0-23.0) | 2.103 | 0.035 |

**Mann Whitney U test*




**Grafik 1. Humpty Dumpty ve BUÇH ölçeklerine ait ROC eğrisi.**

## TARTIŞMA

Uluslararası literatürde sık değerlendirilen Humpty Dumpty ile ülkemizde geliştirilen BUÇH ölçekleri bu çalışmada hastanede yatan çocukların düşme riskini tanılamadaki kestirim geçerlilikleri açısından test edilmiştir. Şimdiye kadar Türkiye'de böyle bir çalışma yapılmamıştır.

Mevcut çalışma bulguları düşmeyen çocuklara göre düşen çocukların hem Humpty Dumpty hem de BUÇH düşme riskini tanılama ölçeklerinin toplam puan ortalamalarının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gösterdi. Ayrıca çalışma bulguları ölçekle-

**Tablo 4. Humpty Dumpty ve BUÇH ölçeklerinin kestirim değerleri.**

| Ölçekler | AUC ± SS | %95 Güven Aralığı | Kesme Noktası* (cm) | P | Duyarlılık (%) | Özgüllük (%) | PKD (%) | NKD (%) | Doğruluk oranı (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Humpty Dumpty | 0.739±0.042 | 0.657-0.821 | 13.5 | 0.001 | 87.5 | 60.0 | 14.8 | 98.3 | 62.0 |
| BUÇH | 0.657±0.050 | 0.558-0.756 | 15.5 | 0.037 | 100 | 33.5 | 10.7 | 100 | 45.3 |
| BUÇH | | | 16.5 | | 87.5 | 41.0 | 10.6 | 97.6 | 44.4 |

**Youden indeksine göre belirlenmiştir.*
*AUC (Area Under Curve) = Eğri Altındaki Alan; SS = Standart Sapma; PKD = Pozitif Kestirim Değeri; NKD = Negatif Kesitim Değeri*

rin birbirleriyle pozitif yönde ilişkili olduğunu gösterdi ki bu da ölçeklerinin birbiriyle eşzamanlı geçerliğini kanıtladı [16]. Üstelik her iki ölçeğin de çocuk hastaların düşme riskini tanılamada kullanılabileceğini gösteren ROC eğrisi altındaki alan değerleri de istatistiksel olarak anlamlıydı [18].

Mevcut çalışmada Humpty Dumpty ölçeğinin 13,5 kesme noktası ile bulunan duyarlılık ve doğruluk oranı, orjinal ölçeğin değerleri ile tutarlı (sırasıyla, %85 ve %59), özgüllük ve NKD daha yüksek (sırasıyla %24 ve %63), PKD ise (%53) daha düşüktür [15]. Messmer ve ark.'nın [19] çalışmasında, 12 kesme noktası ile ölçeğin duyarlılık (%57) ve özgüllük (%39) değerleri de mevcut çalışmadaki değerlerden düşüktür. Bu çalışmada yazarlar, ölçeğin kesme noktası olarak 11 alındığında duyarlılığının arttığını (%75) ancak özgüllüğünün düştüğünü (%28) bildirmişlerdir [19]. Pauley ve ark.'nın [20] çalışmasında, 13 kesme noktası ile ölçeğin duyarlılığı %91,9, özgüllüğü %16,2 olarak bulunmuştur. Çalışmalarda farklı kesme noktaları ile ölçeğin geçerliliği test edildiğinden, sonuçlar karşılaştırılırken bu değişkenler göz önünde tutulmalıdır.

Ülkemizde çocuk hastaların düşme riskinin tanılanmasında geliştirilen BUÇH ölçeğinin [5] geçerliliğinin test edildiği çalışmalar sınırlıdır [14]. Demir ve ark. [5] ölçeğin 16,5 kesme noktası ile duyarlılığını %83,3, özgüllüğünü %49,6 ve ROC eğrisi altında kalan alan değerini de 0,754 olarak bildirmişlerdir. Bu değerler mevcut çalışmada ölçeğin 16,5 kesme noktasında ulaşılan sonuçlarla tutarlıdır. Bununla birlikte, mevcut çalışmada Youden indeksine [21] göre BUÇH ölçeğinin istatistiksel uygun kesme noktasının 15,5 olduğu görüldü. Ölçeğin 15,5 kesme noktasında duyarlılığı (%100) artarken, özgüllüğü (%33,5) azaldı. Ölçeğin çocuk hastalarda daha fazla araştırma ve test edilmesi, sonuçların diğer çalışmalardaki sonuçlarla karşılaştırılmasına yardımcı olacaktır.

Risk tanılama ölçekleri, değerlendirme yapıldığında olayın mevcut olmaması nedeniyle bir teşhis araçları değildir. Belirli bir bireyde gelecekteki bir sorunun (düşme) olasılığını kestirmek için kullanılan prognostik araçlardır [22]. Risk tanılama araçlarının kestirim geçerliliği test edilirken, duyarlılık, özgüllük, PKD, NKD ve ROC eğrisi altındaki alanı içeren tüm kriterler göz önünde tutulmalıdır [23,24]. Yalnızca duyarlılık ve PKD göz önüne alındığında, hemşireler önleyici bakıma gereksinim duyan hastaları kaçırabilirler. Bu nedenle duyarlılık ve NKD yüksek olan ölçeklerin seçilmesi önerilir [10,25]. Ayrıca ROC eğrisi altında kalan alan değeri özellikle önemlidir [18,24]. Mevcut çalışmada, 16,5 kesme noktası ile BUÇH ile Humpty Dumpty ölçeklerinin duyarlılık ve NKD'leri benzer, Humpty Dumpty ölçeğinin özgüllük ve PKD daha yüksektir. 15,5 kesme noktasında ise BUÇH ölçeğinin duyarlılık ve NKD Humpty Dumpty'den daha yüksek olmakla birlikte, özgüllüğü oldukça düşüktür. Ayrıca Humpty Dumpy ölçeğinin %95 güven aralığında AUC değeri BUÇH ölçeğinden daha yüksektir. Bu veriler BUÇH ölçeğine göre Humpty Dumpty ölçeğinin kestirim geçerliliğinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Yine de iyi bir risk tahmini açısından her iki ölçek de yüksek duyarlılık, Humpty Dumpty ölçeği orta, BUÇH ölçeği her iki kesme noktasında düşük özgüllük sundu. İdeal bir risk tanılama ölçeği yüksek duyarlılık ve özgüllükle iyi bir kestirim geçerliğine sahip olmalıdır [26].

Hasta güvenliği kapsamında hastaların düşme riskinin tanılanması, koruyucu önlemlerin alınarak düşmelerin önlenmesi hemşirenin sorumluluğundadır [27]. Literatürde, çocuklarda kullanılan ölçüm araçlarının duyarlılıklarının yüksek olmakla birlikte, özgüllüklerinin düşük olduğu [28] ve düşen hastaların yalnızca %47'sinde düşme riskinin belirlenebildiği vurgulanırken [3,14] bazı yazarlar tarafından hiçbir düşme riskini değerlendirme aracının güvenilir olmadığı belirtilmektedir [29]. Bununla birlikte, Uluslararası Birleşik Komisyonu (Joint Commission International, JCI) hasta güvenliği hedefleri arasında düşme riskinin bir ölçekle tanılanmasını ve bakım planlarında yer almasını önermektedir [3]. TC Sağlık Bakanlığı da hastanede yatan hastaların düşme riskinin bir ölçekle tanılanmasını şart koşmaktadır [13,30]. Çocuk hastalarda düşmelerin yadsınamayacak oranlarda olması nedeniyle riskli hastaların belirlenerek buna yönelik önlemlerin alınması, dolayısıyla düşme oranlarının azaltılması önemlidir. Hastaların düşmeler konusundaki savunmasızlığını çözümlemek için sağlık bakım profesyonelleri düşmelerin azaltılmasına katkı sağlayacak geçerli ve güvenilir ölçüm araçlarını takip etmeye devam etmelidirler.

Sonuç olarak, çalışma bulguları çocuk hastaların düşme riskini değerlendirmede iki ölçek arasında Humpty Dumpty ölçeğinin daha iyi kestirim değerlerine sahip olduğunu gösterdi. Bununla birlikte, her iki ölçek de iyi bir risk tahmini açısından yüksek duyarlılığa karşın Humpty Dumpty orta, BUÇH ölçeği düşük özgüllük sundu. Bu nedenle çocuk hastalara özgü yeni bir ölçek geliştirilinceye veya uyarlanıncaya kadar 13,5 kesme noktası ile Humpty Dumpty ölçeği hastaların düşme riskini değerlendirmede kullanılabilir. Ancak konuya ilişkin kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

**Çalışmanın sınırlılığı**

Riskli olduğu belirlenen hastalara uygulanan koruyucu girişimlerin düşmelere etkisinin incelenmemiş olması bu çalışmanın sınırlılığıdır.

**TEŞEKKÜR**

Yazarlar bu çalışmaya katılan tüm katılımcılara teşekkür eder. Ayrıca yazarlar, Humpty Dumpty ölçeğinin adaptasyonu için D. Hill-Rodrigez'e ve BUÇH ölçeğinin kullanımına izin verdikleri için de D. Demir'e teşekkür ederler.

**Etik Kurul Onayı:** T.C. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurulu onayı alınmıştır (2016/52).
**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.
**Finansal Destek:** Çalışma için finansal destek alınmamıştır.
**Hasta Onamı:** Tüm hastaların yasal vasilerinden bilgilendirilmiş onay alınmıştır.

**Ethics Committee Approval:** T.C. Ethics Committee approval was received from Marmara University Institute of Health Sciences (2016/52).
**Conflict of Interest:** There is no conflict of interest among the authors.
**Funding:** No financial support was received for the study.
**Informed Consent:** Informed concent was obtained from the legal guardians of all patients.

**KAYNAKLAR**

1. Vural F, Çiftçi S, Fil Ş, Aydın A, Vural B. Sağlık çalışanlarının hasta güvenliği iklimi algıları ve tıbbi hataların raporlanması. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2014;5(2):152-7. Erişim: http://acibadem.dergisi.org/uploads/pdf/pdf_AUD_246.pdf
2. Barker W. Assessment and prevention of falls in older people. Nurs Older People. 2014;26(6):18-24. https://doi.org/10.7748/nop.26.6.18.e586
3. Jamerson PA, Graf E, Messmer PR, et al. Inpatient falls in freestanding children's hospitals. Pediatr Nurs. 2014;40(3):127-35. Available from: https://www.researchgate.net/publication/264867573_Inpatient_falls_in_freestanding_children's_hospitals
4. Poe SS, Cvach MM. Gartrelu DG. Radzik BR. Joy TL. An evidence-based approach to fall risk assessment, prevention and management lessons learned. J Nurse Care Qual. 2005;20(2):107-16. Available from: https://insights.ovid.com/crossref/00001786-200504000-00004?isFromRelatedArticle=Y https://doi.org/10.1097/00001786-200504000-00004
5. Demir D, Yöntem SÇ, Sarı HY, Bektaş M. Çocuk hastalar için düşme risk tanılama ölçeğinin geliştirilmesi. Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi. 2013;10(3):34-41. Erişim: https://www.journalagent.com/kuhead/pdfs/KUHEAD_10_3_34_41.pdf
6. Graf E. Magnet children's hospitals: leading knowledge development and quality standards for ınpatient pediatric fall prevention programs. J Pediatr Nurs. 2011;26(2):122-7. https://doi.org/10.1016/j.pedn.2010.12.007
7. Kothare SV, Vendrame M, Sant JL, Katz ES, D'Ambrosio C, Zarowski M. Fall-prevention policies in pediatric sleep laboratories. J Clin Sleep Med. 2011;7(1):9-10. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3041612/
8. Demir D, Yöntem SÇ, Sarı HY, Bektaş M. Çocuk hastalar için BUÇH düşme riski ölçeğinin geliştirilmesi. İçinde: 2.Ulusal Sağlıkta Kalite ve Güvenlik Ödülleri Kitabı. 1. Basım, Azim Matbaacılık, Ankara; 2011, s:2-16.
9. Unni P, Locklair MR, Morrow SE, Estrada C. Age variability in pediatric injuries from falls. Am J Emerg Med. 2012;30(8):1457-60. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2011.12.001
10. Kim EA, Mordiffi SZ, Bee WH, Devi K, Evans D. Evaluation of three fall-risk assessment tools in an acute care setting. J Adv Nurs. 2007;60(4):427-35. https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2007.04419.x
11. Amacher AE, Nast I, Zindel B, Schmid L, Krafft V, Niedermann K. Experiences of general practitioners, home care nurses, physiotherapists and seniors involved in a multidisciplinary home-based fall prevention programme: a mixed method study. BMC Health Services Research. 2016;16(469):1-11. https://doi.org/10.1186/s12913-016-1719-5
12. Dacenko-Grawe L, Holm K. Evidence-based practice: a falls prevention program that continues to work. Medsurg Nurs. 2008;17(4):223-35. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18807855
13. TC Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlıkta Kalite ve Akreditasyon Daire Başkanlığı. Sağlıkta Kalite Standartları-Hastane (Version-5; Revizyon 1). 2. Baskı, Ankara: Pozitif Matbaa, 2016. Erişim: https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/3460,skshastanesetiv5r1pdf.pdf?0
14. Yöntem S, Gök D, Sarı HY, Güntürkün FA. BUÇH II çocuk has-

talarda düşme riski skoru: Harizmi ve BUÇH ölçekleri ile karşılaştırılması. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi. 2017;7(2):105-12.
https://doi.org/10.5222/buchd.2017.105
15. Hill-Rodriguez D, Messmer PR, Williams PD, et al. The Humpty Dumpty Falls Scale: a case-control study. J Spec in Pediatr Nurs. 2009;14(1):22-32.
https://doi.org/10.1111/j.1744-6155.2008.00166.x
16. Çapık C. Geçerlik ve güvenirlik çalışmalarında doğrulayıcı faktör analizinin kullanımı. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi. 2014;17(3):196-205. Erişim: http://dergipark.gov.tr/download/article-file/29691
17. Karakoç FY, Dönmez L. Ölçek geliştirme çalışmalarında temel ilkeler. Tıp Eğitimi Dünyası. 2014;40:39-49. Erişim: http://dergipark.ulakbim.gov.tr
https://doi.org/10.25282/ted.228738
18. Tomak L, Yüksel B. İşlem karakteristik eğrisi analizi ve eğri altında kalan alanların karşılaştırılması. J Exp Clin Med. 2010;27:58-65. Erişim: http://dergipark.gov.tr/download/article-file/190016
https://doi.org/10.5835/jecm.omu.27.02.008
19. Messmer PR, Williams PD, Williams AR. A case-control study of pediatric falls using electronic medical records. Rehabil Nurs. 2013;38:73-9.
https://doi.org/10.1002/rnj.73
20. Pauley BJ, Houston LS, Cheng D, Johnston DM. Clinical relevance of the Humpty Dumpty Falls Scale in a pediatric specialty hospital. Pediatr Nurs. 2014;40(3):137-42. Available from:www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
21. Lopez-Raton, M. X. Rodriguez-Alvarez, C. Cadarso-Suárez, and F. Gude-Sampedro. Optimal Cutpoints: An R package for selecting optimal cutpoints in diagnostic tests. Journal of Statistical Software 2014;61(8):1-36.
https://doi.org/10.18637/jss.v061.i08
22. Garcia-Fernandez FP, Pancorbo-Hidalgo, Agreda JJ. Predictive capacity of risk assesment scales and clinical judgement for pressure ulcer: a meta-analysis. J Wound Ostomy Continence Nurs. 2014;41(1):24-34.
https://doi.org/10.1097/01.WON.0000438014.90734.a2
23. Park SH, Lee HS. Assessing predictive validity of pressure ulcer risk scales-a systematic review and meta-analysis. Iran J Public Health. 2016;45(2):122-33. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4841867/pdf/IJPH-45-122.pdf
24. Dirican A. Tanı testi performanslarının değerlendirilmesi ve kıyaslanması. Cerrahpaşa J Med. 2001;32(1):25-30. Erişim: http://www.ctf.istanbul.edu.tr/dergi/online/2001v32/s1/011a4.htm
25. Satekova L, Ziakova K, Zelenikova R. Predictive validity of the Braden scale, Norton scale and Waterlow scale in Slovak Republic. Central European Journal of Nursing and Midwifery. 2015;6(3):283-90.
https://doi.org/10.1111/ijn.12499
26. DiGerolamo K, Davis KF. An integrative review of pediatric fall risk assessment tools. J Pediatr Nurs. 2017;34:23-8.
https://doi.org/10.1016/j.pedn.2017.02.036
27. Özden D, Karagözlüoğlu Ş, Kurukız S. Hastaların iki ölçeğe göre düşme riskinin belirlenmesi ve bu ölçeklerin düşmeyi belirlemedeki duyarlılığı: pilot çalışma. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi. 2012;15(2):80-8. Erişim: http://dergipark.gov.tr/download/article-file/29583
28. Kim EJ, Lim JY, Kim GM, Lee MK. Meta-analysis of the diagnostic test accuracy of pediatric inpatient fall risk assessment scales. Child Health Nurs Res. 2019;25(1):56-64.
https://doi.org/10.4094/chnr.2019.25.1.56
29. Toren O, Lipschuetz M. Falls prevention in hospitals-the need for a new approach an ıntegrative article. Nurs Care Open Access. 2017;2(3):93-6. Avilable from: https://medcraveonline.com/NCOAJ/NCOAJ-02-00040.pdf
https://doi.org/10.15406/ncoaj.2017.02.00040
30. Resmi Gazete. 6 Nisan 2011 Tarih, 27897 Sayılı Hasta ve Çalışan Güvenliğinin Sağlanmasına Dair Yönetmelik. Erişim: http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/04/20110406-3.htm

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2019;9(3):211-215
doi:10.5222/buchd.2019.33603

Özgün Araştırma / *Research Article*

# Rutin Histopatolojik Muayenede Tesadüfi Saptanan Bulgular: Pediatrik Apendektomi Örneklerinin Analizi

**Dilek Orbatu**
**Sumeyye Ekmekci**
**Demet Alaygut**
**Ali Sayan**
**Tunç Özdemir**
**Ülkü Küçük**

# *Incidental Findings on Routine Histopathological Examination: Analysis of Pediatric Appendectomy Specimens*

**ÖZ**

***Amaç:*** *Akut appendisit nedeni ile cerrahi, en sık uygulanan cerrahilerden biridir. Appendiksin akut appendisit dışında hastalık ve tümörleri nadir görülmektedir. Bu çalışma, akut apendisit nedeni ile apendektomi yapılan olguların geriye dönük tesadüfi bulgular açısından histopatolojik olarak incelenmesi amacı ile planlanmıştır.*
***Yöntem:*** *Çalışma Ocak 2007 ile Haziran 2019 yıllarında akut apendisit tanısı ile apendektomi yapılan 0-18 yaş arası çocuk hastalara ait apendektomi materyallerinin geriye dönük incelemesi ile yapıldı. Malignitesi olan olgular çalışma dışı bırakıldı.*
***Bulgular:*** *Toplam 961 olguya ulaşıldı. Olguların 593'ü erkekti (%61,7). Yaşları ortalama 10,95±4,2 (0-18) saptandı. Sekiz yüz yirmi dört (%85,7) olgunun appendisit tanısı doğrulandı. Periapendisit 666 (%69,3) olguda vardı. Perforasyon 200 (%20,8) olgu da gözlendi. Parazit 13 olguda (%1,4) belirlendi ve hepsi E. vermicularis idi. Flegmanöz apendisit 197 (%20,5) olguda, 15 vakada (%1,6) ise omentum inflamasyonu belirlendi. Eşlik eden diğer bulgular içerisinde ise karsinoid tümör, Meckel divertikülü, over kisti, endometriozis, mukosel gibi farklı bulgulara rastlandı.*
***Tartışma:*** *Sonuç olarak, lenfoid ve fekaloid hiperplazi akut apendisitin en sık nedeni iken, diğer nedenlerde akılda tutulmalıdır. Örnekler histopatolojik olarak değerlendirilmezse bu olağan dışı nedenler göz ardı edilebilir. Ortaya çıkan nedenler içerisinde göz ardı edilemeyecek ve tedavi verilmesi gerekebilecek hastalıklar olabilir.*

***Anahtar kelimeler:*** *Appendektomi, çocuk, histopatoloji*

**ABSTRACT**

***Objective:*** *Appendectomy is one of the most commonly performed surgeries with the indication of acute appendicitis. Diseases and tumors of the appendix are rarely seen except for acute appendicitis. The aim of this study was to investigate the histopathological findings of the cases appendectomized with the indication acute appendicitis retrospectively as for incidental findings.*
***Methods:*** *In this study appendectomy specimens of children aged 0-18 years who underwent appendectomy with the diagnosis of acute appendicitis between January 2007 and June 2019 were retrospectively investigated . Patients with malignancy were excluded from the study.*
***Results:*** *A total of 961 cases were accessible including 593 (61.7%) male patients. The mean age of the patients was 10.95±4.2 (0-18) years. The diagnosis of appendicitis was confirmed in 824 (85.7%) cases. There were 666 (69.3%) cases with periapendicitis. Perforation was observed in 200 (20.8%) cases. In 13 cases (1.4%) parasites (E. Vermicularis) were detected. In 197 (20.5%) cases phlegmonous appendicitis and in 15 (1.6%) cases omentum inflammation were detected. Other findings included carcinoid tumor, Meckel diverticulum, ovarian cyst, endometriosis, mucocele.*
***Conclusion:*** *In conclusion, while lymphoid and fecaloid hyperplasia are the most common causes of acute appendicitis, other etiologies should be kept in mind. If the samples are not evaluated histopathologically, these unusual causes can be ignored. There may be diseases among emergent indications that cannot be ruled out and may require treatment.*

***Keywords:*** *Appendectomy, child, histopathology*

**Alındığı tarih:** 25.07.2019
**Kabul tarihi:** 05.09.2019
**Online Yayın tarihi:** 06.12.2019

**Dilek Orbatu**
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
İzmir - Türkiye
drdilekorbatu@gmail.com
**ORCİD:** 0000-0002-5716-2938

**D. Alaygut** 0000-0002-2164-4652
*Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi*
*Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,*
*İzmir, Türkiye*

**S. Ekmekci** 0000-0003-1607-500X
**Ü. Küçük** 0000-0003-2916-0123
*Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi*
*Patoloji Kliniği,*
*İzmir, Türkiye*

**A. Sayan** 0000-0002-1866-8899
**T. Özdemir** 0000-0002-9555-0835
*Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi*
*Çocuk Cerrahi Kliniği,*
*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

Apandisit, vermiform apendiksin bir inflamasyonudur [1]. Pediatrik abdominal ağrı nedenleri arasında en sık acil cerrahi nedenidir [2]. Her yıl 75 bin pediatrik hasta akut apandisit (AA) tanısı almaktadır [3]. Beş yaş altı nadir görülmekle beraber, yenidoğanlarda bile görülebilir. Prenatal olgular da gösterilmiştir. Apandisitin klasik bulguları; sağ alt kadrana ilerleyen periumbilical ağrı, hafif ateş, baş dönmesi ve bulantıdır. Çocukluk çağında özellikle daha küçük yaşlarda bulguların sıklığı daha nadir olup, ancak %50'sinde gözlenir [4]. Pek çok teori olmasına rağmen, AA nedeni tam olarak belli değildir [5]. Kör sonlanan apendiksin luminal obstrüksiyonu primer patolojidir [6]. Gelişmekte olan ülkelerde nadir obstrüksiyon nedeni parazitlerdir. Diğer nadir nedenler fibröz bantlar, yabancı cisimler veya karsinoid ya da çekal tümörlerdir [1]. Karsinoid tm ler apendixin en sık görülen tümörleridir (%38). Apendektomi olan hastalarda karsinoid tm bulma sıklığı %0.3-0.9'dur [7]. Standart tedavi yaklaşımı apendiksin alınmasıdır. Apendektomi hatalı yapıldığında 1 yıl içinde tekrarlar [1]. Çocukluk çağında, AA'in fiziksel bulguları her zaman belirgin değildir [8]. Klinik bulguların silikliği nedeniyle okul öncesi çağda %19-57 oranları arasında yanlış tanı konmakta ve bu durumda yüksek oranda komplikasyonla sonuçlanmaktadır [9]. Apendektomi materyallerinin makroskobik olarak kuşkulanılmadıkça patolojik incelemeye gönderilmesi adına bir uzlaşı bulunmamaktadır [10]. Bazı çalışmalarda nadir görülen akut apandisit nedenlerinin daha sık görülmeye başlaması nedeniyle önemli patolojik bulguların hastanın tedavisini etkileyecek şekilde gözden kaçabileceği düşünülerek, materyellerin değerlendirilmesi yönünde görüş oluşmaktadır. Parazitik enfeksiyonlar, endometriozis inflamatuvar barsak hastalıkları da apendektomi materyellerinin değerlendirilmesi sırasında ortaya çıkmaktadır [11]. Literatürde, patolojik inceleme için, apendektomi örneklerini göndermek adına farklı protokoller mevcuttur [6].

Luminal obstrüksiyon, kabul edilen ve ön görülen akut apandisit nedeni olarak gösterilse de nadir olduğu söylenen nedenlere bağlı gelişme olasılığı göz ardı edilmeksizin çıkarılan materyelleri değerlendirmek tanı ve tedaviyi yönlendirmek adına düşünülebilir.

Bu çalışmada 0-18 yaş arası AA nedeniyle apendektomi yapılan pediatrik olguların doku örnekleri geriye dönük incelenerek histopatolojik değerlendirmeleri beklenmeyen patolojilerin sıklığı açısından yine değerlendirildi.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma SBÜ Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Ocak 2007-Haziran 2019 yılları arasında yapılmış apendektomi olgularının geriye dönük incelemesi ile yapıldı. 0-18 yaş arası apendektomi endikasyonu konmuş tüm olguların doku örnekleri klinik endikasyona bakılmaksızın iki patoloji uzmanı tarafından yeniden değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, ameliyat bulguları, histopatolojik bulgular, numunenin makroskopik özellikleri, mikroskopik bulguları değerlendirildi. On sekiz yaşından büyük olgular, tümörlü apendektomiler, patoloji arşivinde ulaşılamayan olgular çalışma dışı bırakıldı.

## BULGULAR

Toplam 961 olguya ulaşıldı. Olguların 593'ü erkekti (%61,7). Yaşları ortalama 10.95±4.2 olarak (0-18) saptandı. Appendisit tanısı 824 (%85,7) olguda doğrulandı. Apendisit 137 olguda yoktu. Periapendisit 666 (%69,3) olguda bulundu. Perforasyon 200 (%20,8) olguda gözlendi. Parazit 13 olguda (%1,4) belirlendi ve hepsi E. vermicularis idi. Flegmanöz apendisit 197 (%20,5) olguda omentum inflamasyonu ise 15 olguda (%1,6) tesbit edildi. Eşlik eden diğer bulgular toplam 25 olguda saptandı. Bulgular Tablo 1 ve Tablo 2'de gösterildi.

**Tablo 1. Çalışmada değerlendirilen olguların genel özellikleri.**

| Özellik | Bulgu (n, yüzde) |
|---|---|
| Cinsiyet | 593 (%61.7) erkek |
| Yaş | 10.95±4.2 (0-18) yıl |
| Apandisit | 824 (%85.7) |
| Negatif apandisit | 137 (%14.3) |
| Periapandisit | 666 (%69.3) |
| Perforasyon | 200 (%20.8 ) |
| Parazit | 13 (%1.4) |
| Flegmanöz apandisit | 197 (%20.5) |
| Omentum inflamasyonu | 15 (%1.6) |
| Diğer bulgular | 25 (%2.6) |

**Tablo 2. Appendektomi materyallerinde tesadüfi saptanan bulgular.**

| Bulgu | Sayı |
|---|---|
| Endometriozis | 1 |
| Fekalom | 2 |
| Mukosel | 1 |
| İleum inflamasyonu | 3 |
| Karsinoid tm | 5 |
| Meckel divertikülü | 7 |
| Omentum lenf nodu | 1 |
| Over kisti | 5 |

## TARTIŞMA

Apendektomi en sık uygulanan cerrahi prosedürlerden biridir [12]. İnsidansı lenfoid dokunun gelişimi ile artar ve maksimum seviyeye pubertenin sonlarında ve 30'lu yaşların ortasında ulaşır. İnsidansı puberte öncesi kızlar ve erkeklerde eşit iken, puberte sonrası kızlarda iki kat daha fazladır [13]. Akut apandisit gelişiminde lümenin obstrüksiyonu en önemli faktördür. Intraluminal obstrüksiyon, sürekli mukus sekresyonuna yol açar ve basıncı artırır. Bu tıkanıklık lenfatik drenajı tıkar, ödem ve mukozal ülserasyona yol açar. Hatta bu distansiyon arttıkça venöz obstrüksiyonda meydana gelir ve duvarda iskemi, nekroz gelişir [14].

İntraluminal obstrüksiyon için fekalit ve lenfoid hiperplazi en önemli faktörler iken, başka nedenlerde tanımlanmıştır [6]. İntestinal parazitik hastalıklar, malign ve benign tümörler patoloji örneklerinde en sık bulunan nedenlerdir [6].

E. vermicularis, tüm dünyada yaklaşık 200 milyon insanı etkileyen bir parazittir. 19. yüzyılın sonlarında ilk kez appendiks lümeninde gösterilmiştir. Daha önceki çalışmalar E. vermicularis insidansını %0.6- 3.8 oranında göstermektedir. Literatüre benzer şekilde parazitik enfeksiyon saptanan tüm örneklerde oksiyür enfestasyonu saptandı [6]. Literatürde bildirilmiş başka parazitik enfeksiyonlarda olmakla birlikte, bu çalışmada ek parazitik enfeksiyon belirlenmemiştir.

Granülomatöz apendisit insidental olarak bulunabilir. İnsidansı nadirdir ve %0,14-%0,3 oranında bildirilmektedir [15]. Granülomatöz appendisit için tanı kriteri intestinal sistemle aynıdır ve granülomatöz inflamasyon, transmural lenfoid akümülasyon ve fissur tip ülserlerden oluşur. Birçok enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz nedenler granülomatöz apendisite yol açabilir. Apendiksin granülomatöz inflamasyonu Crohn hastalığı ve sarkoidoz gibi sistemik bir çok hastalıkla birlikte olabilir. Granülomatöz appendisitin Crohn hastalığı için bir belirteç olduğu söylense de granülomatöz apandisitli hastaların yalnızca %5 ila 10'u gastrointestinal sistemin diğer bölgelerinde gelişen Chron hastalığı ile ilişkili koşullara sahiptir. Yalnızca appendiks etkilendiğinde idyopatik granülomatöz apandisiti Chron hastalığının erken evrelerinden ayırmak güçtür. Yersinia, Mycobacterium, Blastomycosis, Schistosoma, Actinomyces, Campylobacter ve Histoplasma enfeksiyonlarının da granülomatöz inflamasyon yapabileceği bildirilmiştir [6]. Serimizde bu enfeksiyonlardan hiçbirisine rastlanmadı. Ayrıca granülomatöz appendisit olgusu da yoktu.

Karsinoid tümör apendiksin en sık görülen malign tümörüdür ve oranı yaklaşık %60 olarak bildirilmiştir. Apendektomi yapılan olgularda %0.4-2.3 oranındadır. İnsidansı kızlarda erkeklere göre 2-3 kat artmıştır [16]. Karsinoid tümörlerin %70-90'ı <1 cm'dir ve appendiksin ucunda yer alırlar. Birçok apendiks karsinoidi benigndir ve malign olanlarında metastazı nadirdir. Malign olup, <1 cm olanlar için apendektomi yeterli bir tedavidir. >2 cm ve üzerinde olanlarda metastaz riski artar ve bu nedenle sağ hemikolektomi yapılmalıdır [16]. Bu çalışmada, yalnızca beş hastada karsinoid tümör saptandı ve boyut olarak <1 cm idi.

Perforasyon, özellikle gecikmiş tanı ve tedavi olması durumunda artmış morbidite ve mortalite ile birliktedir [17]. Appendiks lümeninde artmış luminal sıvı akümülasyonu, inflamasyonu tetikler ve perforasyona yol açar [17]. Perfore apendisit olması tedavi seçiminde önemlidir. Pre ve postoperatif komplikasyonlarla birliktedir. Her ne kadar ekstraluminal serbest hava veya apse gibi bulgular sıklıkla intestinal perforasyonla ilişkili olsa da perfore apandisitli tüm hastalarda gözlenmeyebilir [18]. Bizim çalışmamızda da perfore apandisit %20.8 oranında idi.

Endometriozis de tesadüfi saptanan nedenler arasında idi serimizde. Endometriozis, benign, östrojen bağımlı, kronik jinekolojik bir hastalıktır. Uterusa ait endometrial dokunun uterus dışında bir lokalizasyonda yer almasıdır. Ektopik endometrial dokunun yarattığı inflamatuvar reaksiyon, kronik pelvik ağrı, dismenore gibi semptomlara yol açar. Endometrium dokusu

en sık pelvik kaviteye implante olmakla birlikte, ekstra pelvik olarak gastrointestinal sistemi, rektum, ileum, appendiks ve çekumu tutabilir [19]. Özellikle appendiksin tutulumu insidental bulgularla karşımıza çıkar. Akut ve kronik apendisit, siklik ve kronik sağ alt kadran ağrısı, melena, çekal intutusepsiyon ve intestinal perforasyon yapabilir [20]. Makroskopik olarak spesifik bulgu bulunmazken mikroskopik incelemede endometrial tip bezler ve stroma görülür.

İncelediğimiz seride 7 olguda Meckel divertikülü saptandı. Meckel divertikülü, en sık görülen konjenital gastrointestinal malformasyondur. Birçok olgu klinik olarak sessiz olmakta ve abdominal eksplorasyon sırasında insidental tanı almakla birlikte, ağrısız rektal kanama, akut abdomen ve ince barsak obstrüksiyonu gibi bulgularla da gelebilirler. Chen Q ve ark. [21] 286 çocuk üzerinde yaptıkları bir çalışmada, 233 hastanın semptomatik olduğunu bunların 6'sının appendisit nedeni ile daha önce opere edildiğini ve kendi merkezlerinde ikinci operasyonu olduklarını göstermişlerdir. Burada akut abdomen tablosu en çok appendisit ön tanısı konularak operasyon yapılmasına yol açmaktadır [21]. Çünkü ağrı periumblikal başlayarak sağ alt kadrana lokalize olmaktadır. Teng Wei Woon ve ark. [22] 24 yaşında tipik akut appendisit kliniği ile başvuran bir erkek olguda dev, gangranöz Meckel divertikülü saptamışlardır. O nedenle akut abdomende appendikse bakmak önemlidir.

Appendiks mukoseli ilk kez 1842'de gösterilmiştir. Appendiksin obstrüktif dilatasyonudur ve appendiks lümeninde mukoid materyal birikimi ile olur. İnsidansı %0,2-0,7 arasındadır. Histopatolojik olarak; retansiyon kisti, mukozal hiperplazi, müsinöz kist adenom ve musinöz kist adenokarsinom şeklinde olabilir. Bir olguda mukosel saptandı. Mukoseller sıklıkla asemptomatik ve bu nedenle apendektomi sırasında belirlenebilir. Musinöz kist adenomlar kolon ve ovarian maligniteler ile ilişkilidirler, o nedenle postoperatif bu olguların takibi gerekir [6].

Over kistleri ve rüptürü de akut abdomen nedenidir. Bu seride, 5 hastada over kisti saptanmıştır. Bazen de appendiks mukoselleri komplike ovarian kistlerini taklit edebilirler. Demirci R ve ark. [23] 26 yaşında sağ over kisti nedeni ile takip edilen bir olguda ciddi ağrı nedeni ile yaptıkları laparotomide ağrı nedeninin appendiks mukoseli olduğunu belirlemişlerdir. Ancak, serimizde saptanan 5 olguda over kist rüptürü idi.

Appendisit her ne kadar dünyada en yaygın cerrahi yapma nedeni ise de bazen appendektomi örnekleri normal çıkabilmektedir. Buna negatif appendektomi denir. Bu olgular perfore appendisitlerle karşılaştırıldığında daha fazla hastaneye yatışa ve maddi kayba neden olmaktadırlar [24].

Negatif apendektomi oranını belirlemek amaçlı yapılan bir çalışmada, insidans %9,5 olarak bulunmuş ve kadın cinsiyette belirgin olduğu belirtilmiştir [24]. Başvuran hastaların %57,1'inin jinekolojik sorunlar nedeni ile geldiği ve akut batın tablosunda apendisitin ekarte edilmesi gerektiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise, bu oran %14,3 idi ve kız erkek cinsiyet farkı yoktu. Negatif apendektomi ile ilgili olarak çocuk hastaların kendilerini net olarak dile getirememiş olmaları bir neden olarak düşünülebilir.

Sonuç olarak, lenfoid ve fekaloid hiperplazi akut apendisitin en sık nedeni iken, diğer nedenlerde akılda tutulmalıdır. Örnekler histopatolojik olarak değerlendirilmezse bu olağan dışı nedenler göz ardı edilebilir. Ortaya çıkan nedenler içerisinde göz ardı edilemeyecek ve tedavi verilmesi gerekebilecek hastalıklar olabilir. O nedenle tüm materyaller makroskopik olarak normal görünseler bile histopatolojik olarak değerlendirilmelidir.

**Etik Kurul Onayı:** S.B.Ü. İzmir Tepecik Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Girişimsel olmayan Etik Kurulu onayı alınmıştır (2019/11-8).
**Çıkar Çatışması:** Yoktur.
**Finansal Destek:** Yoktur.
**Hasta Onamı:** Çalışmamız retrospektif olduğu için hastalardan onam alınmamıştır.

**Ethics Committee Approval:** S.B.Ü. İzmir Tepecik Health Practice Research Center Non-Interventional Ethics Committee approval was obtained (2019/11-8).
**Conflict of Interest:** None.
**Funding:** None.
**Informed Consent:** Since our study was retrospective, consent was not obtained from the patients.

## KAYNAKLAR


1. D'Souza N, Nugent K. Appendicitis. Am Fam Physician. 2016;93(2):142-3.
2. Marzuillo P, Germani C, Krauss BS, Barbi E.Appendicitis in children less than five years old: A challenge for the general practitioner. World J Clin Pediatr. 2015;4(2):19-24. https://doi.org/10.5409/wjcp.v4.i2.19
3. Bal A, Anil M, Nartürk M, Özdemir T, Arikan A, Köylüoğlu G, Polat B, Erdoğan N, Bayol U, Özgüzer A, Çolak A. Importance of Clinical Decision Making by Experienced Pediatric Surgeons When Children Are Suspected of Having Acute Appendicitis: The Reality in a High-Volume Pediatric Emergency Department. Pediatr Emerg Care. 2017;33(9):e38-e42. https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000000763
4. Alloo J, Gerstle T, Shilyansky J, Ein SH Appendicitis in children less than 3 years of age: a 28-year review.Pediatr Surg Int. 2004;12:777-9. https://doi.org/10.1007/s00383-002-0775-6
5. Baird DLH Simillis C, Kontovounisios C, Rasheed S, Tekkis PP Acute appendicitis BMJ. 2017;357:j1703. https://doi.org/10.1136/bmj.j1703
6. Dincel O, Göksu M, Türk BA, Pehlivanoğlu B, İşler S. Incidental Findings in Routine Histopathological Examination of Appendectomy Specimens; Retrospective Analysis of 1970 Patients. Indian J Surg. 2018;80:48-53. https://doi.org/10.1007/s12262-016-1557-z
7. Seracettin Eğin, Semih Hot, Metin Yeşiltaş, Sedat Kamalı, Berk Gökçek, Erdem Yılmaz, Hakan Tezer, Servet Rüştü Karahan Apendiks'in Karsinoid tümörü: 3769 Ardışık Acil Apendektomi. Okmeydanı Tıp Dergisi. 2014;30:135-8. https://doi.org/10.5222/otd.2014.135
8. Sivit CJ, Siegel MJ, Applegate KE et al. When appendicitis is suspected in children. Radiographics. 2001; 298:438-51. https://doi.org/10.1148/radiographics.21.1.g01ja17247
9. Rothrock SG, Pagane J. Acute appendicitis in children: emergency department diagnosis and management. Ann Emerg Med. 2000;36:39-51. https://doi.org/10.1067/mem.2000.105658
10. Matthyssens LE, Ziol M, Barrat C, Champault GG Routine surgical pathology in general surgery. Br J Surg. 2006;93:362-8. https://doi.org/10.1002/bjs.5268
11. Nemeth L, Reen DJ, O'Briain D, McDermott M, Pui P. Evidence of an inflammatory pathologic condition in "normal" appendices following emergency appendectomy. Arch Path Lab Med. 125 (6):759-64.
12. Akbulut S, Tas M, Sogutcu N, Arikanoglu Z, Basbug M, Ulku A, Semur H, Yagmur Y. Unusual histopathological findings in appendectomy specimens: a retrospective analysis and literature review World J Gastroenterol. 2011;17(15):1961-70. https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i15.1961
13. Kozar RA. Roslyn JJ. The appendix. In: Schwartz SI (ed) Principles of Surgery. McGraw-Hill, New York.
14. Russell RC,Williams NS. Bulstrode CJ. The vermiform appendix. In:Russell RC. Williams NS, Bulstrode CJ (eds) Bailey and Love's short practice of surgery. 23th edn. Arnold Publishers, London, pp. 1076-92.
15. AbdullGaffar B. Granulomatous diseases and granulomas of the appendix. Int J Surg Pathol. 2010;18(1):14-20. https://doi.org/10.1177/1066896909349246
16. In't Hof KH, van der Wal HC, Kazemier G, Lange JF Carcinoid tumour of the appendix: an analysis of 1,485 consecutive emergency appendectomies. J Gastrointest Surg. 2008;12(8):1436-8. https://doi.org/10.1007/s11605-008-0545-4
17. Şirik M, İnan İ. Contribution of the appendix sphericity index in predicting perforated acute appendicitis. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2019;25:123-8. https://doi.org/10.5505/tjtes.2018.29266
18. Horrow MM1, White DS, Horrow JC Differentiation of perforated from nonperforated appendicitis at CT. Radiology. 2003;227(1):46-51. https://doi.org/10.1148/radiol.2272020223
19. Charatsi D, Koukoura O, Ntavela IG, Chintziou F, Gkorila G, Tsagkoulis M, Mikos T, Pistofidis G, Hajiioannou J, Daponte A. Gastrointestinal and Urinary Tract Endometriosis: A Review on the Commonest Locations of Extrapelvic Endometriosis. Adv Med. 2018;26;2018. https://doi.org/10.1155/2018/3461209
20. Gustofson RL, Kim N, Liu S, Stratton P. Endometriosis and the appendix: a case series and comprehensive review of the literature. Fertil Steril. 2006;86(2):298-303. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.12.076
21. Chen Q1, Gao Z1, Zhang L1, Zhang Y1, Pan T1, Cai D1, Xiong Q1, Shu Q1, Qian Y2. Multifaceted behavior of Meckel's diverticulum in children. J Pediatr Surg. 2018;53(4):676-81. https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.11.059
22. Teng WW, Yeap BT, Azizan N, Hayati F, Chuah JA. Gangrenous giant Meckel's diverticulitis masquerading acute appendicitis: a surgical conundrum. ANZ J Surg. 2018 Apr 25. https://doi.org/10.1111/ans.14503
23. Demirci RK, Habibi M, Karakaş BR, Buluş H, Akkoca M, Öner OZ. Appendix mucocele mimicking a complex ovarian cyst. Ulus Cerrahi Derg. 2013;31(1):58-60. https://doi.org/10.5152/UCD.2013.17
24. Alhamdani YF, Rizk HA, Algethami MR, Algarawi AM, Albadawi RH, Faqih SN, Ahmed EH, Abukammas OJ. Negative Appendectomy Rate and Risk Factors That Influence Improper Diagnosis at King Abdulaziz University Hospital Mater Sociomed. 2018;30(3):215-20. https://doi.org/10.5455/msm.2018.30.215-220

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2019;9(3):216-222
doi:10.5222/buchd.2019.81084

Özgün Araştırma / *Research Article*

# Agomelatinin Sıçanlarda Parkinson Hastalığı Modeli Üzerine Etkisi

**Pınar Ayvat**
**Ayşe Saide Şahin**
**Burak Cem Soner**

# *Effect of Agomelatin on Rat Model of Parkinson's Disease*

**ÖZ**

***Amaç:*** *Parkinson hastalığı en sık görülen nörodejeneratif hastalıklardan biridir. Günümüzde hastalığın tam tedavisi bulunmamaktadır. Agomelatin pineal bezde sentezlenip salıverilen melatonin hormonunun sentetik analoğudur; merkezi sinir sistemindeki (MSS) antidepresan etkilerini melatonin kaynaklı MT1 ve MT2 reseptörlerini aktive ederek, monoamin kaynaklı serotonin 5-HT2C reseptörlerini antagonize ederek gösterir. Çalışmamızda, oral Agomelatin uygulamasının sıçanlarda 6-OHDA ile oluşturulan deneysel Parkinson hastalığı üzerine etkilerini araştırdık.*
***Yöntem:*** *Bu amaçla 270-330 g aralığında üç gruptaki 45 sıçana unilateral intrastriatal 6-OHDA uygulandı. Kontrol grubuna çözücü, tedavi gruplarına ise 5 mg/kg/gün ve 20 mg/kg/gün Agomelatin tedavisi 15 gün süre ile uygulandı. Bu süre sonunda motor koordinasyon ve beceriler yapışkan bant testi, açık alan testi ve silindir testi ile değerlendirilirken, dopaminerjik hasar derecesi apomorfin ile indüklenen dönme testi ile değerlendirildi.*
***Bulgular:*** *Çalışmamızda, her iki dozda uygulanan Agomelatinin, (5 mg/kg ve 20 mg/kg) 6-OHDA aracılı oluşturulan deneysel Parkinson hastalığında progresyonu önlediğini saptadık.*
***Sonuç:*** *Agomelatin deneysel Parkinson hastalığı modelinde striatal nöronlardaki hasar üzerine koruyucu etki göstermiştir.*

***Anahtar kelimeler:*** *Agomelatin, melatonin, parkinson, antidepresan, rat*

**ABSTRACT**

***Objective:*** *Parkinson's disease is one of the most frequently seen neurodegenerative disorders. A definite cure for this disease is not available yet. Agomelatin is the synthetic analog of melatonin hormone that is synthesized in, and released from the pineal gland . Agomelatin shows its antidepressant effects on central nervous system (CNS) by activating melatonin receptors MT1 and MT2 and antagonizing serotonin 5-HT2C receptors stimulated by monoamine transmitters. In this study, we examined the effects of oral agomelatin administration on Parkinson disease-induced experimental rats by using 6-OHDA.*
***Methods:*** *We administered unilateral intrastriatal 6-OHDA to 45 rats weighing 270-330 gr, in three different groups. We applied dissolver on control group; in other two groups we administered agomelatin at daily doses of 5 mg/kg and 20 mg/kg, respectively, for 15 days. At the end of this treatment process, motor coordination and skills were tested with sticky band test, open-field test and cylinder test, whereas, the severity of dopaminergic damage was tested with apomorphine induced rotation test.*
***Results:*** *In our study, we found out that in both doses of agomelatin (5 mg/kg/day and 20 mg/kg/day respectively), prevented progression of experimental Parkinson disease induced with 6-OHDA in rats.*
***Conclusion:*** *Agomelatin protected striatal neurons from destructive effects in experimental Parkinson's Disease model.*

***Keywords:*** *Agomelatin, Melatonin, Parkinson's disease, antidepressant, rat*

**Alındığı tarih:** 18.07.2019
**Kabul tarihi:** 05.08.2019
**Online Yayın tarihi:** 06.12.2019

**Burak Cem Soner**
İzmir Demokrasi Üniversitesi
Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji
Anabilim Dalı,
İzmir - Türkiye
cem.soner@idu.edu.tr
**ORCİD:** 0000-0002-3712-3210

**P. Ayvat** 0000-0002-9941-3109
*İzmir Demokrasi Üniversitesi*
*Tıp Fakültesi Anestezi ve*
*Reanimasyon Anabilim Dalı,*
*İzmir, Türkiye*

**A.S. Şahin** 0000-0001-6432-5822
*Necmettin Erbakan Üniversitesi,*
*Meram Tıp Fakültesi,*
*Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı,*
*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

Parkinson Hastalığı (PH) ilk olarak 1817'de James Parkinson tarafından "titremeli felç" olarak tanımlanmıştır. Hastalık bulgularının ortaya çıkması için bazı koşullar gereklidir. Öncelikle dopaminerjik nöronlar yaklaşık %60-65 oranında kaybolmalı, bunu takip eden süreçte de striatal dopamin düzeyi %80-85 azalmalıdır [1]. Yalnızca hareket bozukluğu hastalığı değildir. Beraberinde affektif, kognitif ve psikotik bozukluklar da eşlik eder. Bu nedenle nöropsikiyatrik hastalık olarak değerlendirilmelidir. Mitokondrial bozukluk, nöroapoptoz, nöroinflamasyon, mikroglial aktivite sonucunda nörodejenerasyon ortaya çıkmaktadır [2,3].

Parkinson hasatalığının farmakolojik tedavinin en başarılı olduğu nörodejeneratif hastalıktır. PH'da hastaların %80-85'i başlangıçta tedaviye iyi yanıt alınması durumunda ilaç tedavisiyle uzun süre sürdürebilmektedirler. Ancak yıllar içerisinde, bir yandan hastalığın progresyon göstermesi, bir yandan da ilaca karşı tolerans gelişmesi nedeniyle, ilaç dozları yetmemeye başlamaktadır. Dozun artırılması ile beraber advers etkiler artmakta ve hastanın konforu azalmaktadır. PH'nı önleyecek veya tam olarak iyileştirebilecek, nörodejenerasyonu anlamlı olarak yavaşlatılabilecek/engelleyebilecek bir ajan henüz bulunmamakta ve halen araştırılmaktadır.

Agomelatin pineal bezde sentezlenip salıverilen melatonin hormonunun sentetik analoğudur [3]. İlacın santran sinir sistemi (SSS)'deki antidepresan ve diğer psikotrop etkilerini melatonin kaynaklı MT1 ve MT2 reseptör aktive edici, monoamin kaynaklı serotonin 5-HT2C reseptör antagonize edici ve beyin nöroplastisitesini düzenleyici etkilerinin sinerjik birlikteliği ile oluşturduğu düşünülmektedir [4,5]. Frontal kortekste yer alan eksitatör 5-HT2C reseptörleri GABAerjik ara nöronlar üzerinde bulunurlar ve bunların blokajının frontokortikal dopaminerjik ve adrenerjik iletinin disinhibisyonuna yol açtığı gösterilmiştir [6,7].

Çalışmamızda, daha önce pek çok mekanizma ile antidepresan özelliği kanıtlanmış olan oral Agomelatin uygulamasının sıçanlarda 6-hidroksidopamin (6-OHDA) aracılı oluşturulan deneysel PH üzerine etkilerini araştırdık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda 270-330 g ağırlıklarında genç erkek Wistar albino türü sıçanlar kullanıldı (KONUDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurul onay No: 2014-067). Deney hayvanları kafeslerine yerleştirilerek 3 gün süre ile ortama adapte olmaları beklendi. Cerrahi öncesinde tüm deney hayvanlarına yapışkan bant testi, açık alan testi ve silindir testi uygulanarak bazal düzeyleri elde edildi. Anestezi uygulaması için ketamin (7,5 mg/100 g sıçan ağırlığı) ve ksilazin (1,166 mg/100 g sıçan ağırlığı) enjeksiyonu yapıldı. Sıçanların baş bölgesindeki kıllar temizlendi. Stereotaksi masasına (Stoelting, USA) iki taraf temporal ve burun kemiklerinden hayvanlar sabitlendi. Kafa derisi antiseptik solüsyon ile temizlendi. Ardından bisturi ile 2 cm boyutunda kesildi. Kafatasının düz pozisyonda olduğunu kontrol etmek için Bregma ve Lambda noktaları dorsoventral ölçümleri kontrol edildi. Stereotaksik atlastan faydalanılarak hedef nükleus koordinatları belirlendi [7]. Hesaplanan noktaya (anterior-posterior koordinat - 1,80 mm, mediolateral koordinat + 2,10 mm, dorsoventral koordinat - 7,70 mm) mikromotor (Foredom, USA) ile 1 mm ebadında delik açıldı. Böylece nigrostriatal alana 6-OHDA (8 µg /4 µl) enjeksiyonu yapıldı [8]. İnsizyon kapatıldıktan sonra antibiyotikli merhem (basitrasin + neomisin) ile subkutan %0,9'luk serum fizyolojik (0,5 ml) + %5'lik dekstroz (0,5 ml) uygulandı.

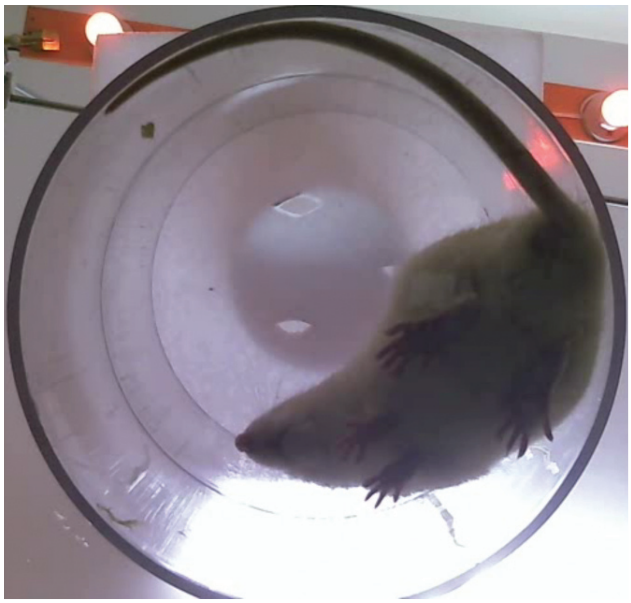
Çalışma grupları, kontrol grubu (oral olarak aynı hacimde çözücü alan grup), 5 mg/kg agomelatin tedavisi uygulanacak olan grup (AGO-5) ve 20 mg/kg agomelatin tedavisi uygulanacak olan grup olarak (AGO-20) 3 sınıfta randomize edildi. Çalışmaya her bir grupta 15 hayvan alındı. Agomelatin tedavisi 5 mg/kg ve 20 mg/kg olarak cerrahiden 1 gün sonra başlandı ve 15 gün süre ile oral olarak gavaj yolu ile uygulandı. Deneysel cerrahi ve ilaç tedavisi süresince kaybedilen hayvanlar çalışmadan çıkarıldı. On beş gün sonrasında agomelatinin PH semptomları üzerindeki etkileri motor koordinasyon testleri ile tekrar değerlendirildi ve bazal düzeyleri ile karşılaştırıldı.

### Uygulanan Motor Testler:

#### Yapışkan Bant Testi

Yapışkan bant testi unilateral nigrostriatal hasara bağlı oluşan asimetrinin değerlendirilmesi amacı ile uygulanmaktadır [9]. Bu asimetriyi değerlendirmek için biz de sıçanların arka ayaklarına yapışkan bant yapıştırdık. Ardından kameraya kaydettik. On beş

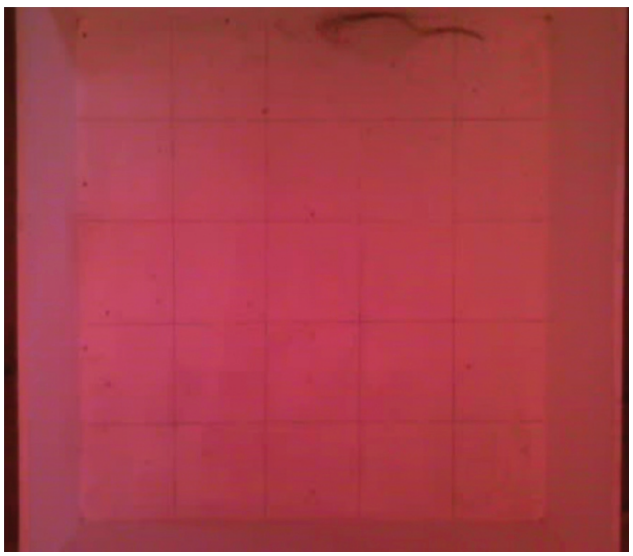
dakika boyunca bant ile oynama sürelerini (saniye olarak) değerlendirilerek kodladık (Resim 1).



**Resim 1. Yapışkan bant testi.**

**Açık Alan Testi**

Agomelatin'nin lokomotor aktiviteye etkileri vardır. Bunun için genellikle modifiye açık alan testi kullanılır [10,11]. Biz test süresini 5 dk. olarak belirledik. Sıçanların 90 cm x 90 cm x 40 cm ölçülerindeki açık alana yerleştirdik. Eşit olarak 25 bölüme ayrılmış karelerden geçişlerini kayıt ettik ve adet olarak kodladık (Resim 2).



**Resim 2. Açık alan testi.**

**Silindir Testi**

Tek taraflı PH modelinde sıçanlarda kontrlateral ön ayaklar kullanımları azalmaktadır. Silindir testi bu asimetrik ayak kullanımını değerlendirmek amacı ile kullanılmaktadır. Bu test literatürde hastalığın derinliğini değerlendirmek için uygulanır [9]. Çalışmamızda, 20 cm x 30 cm pleksiglas silindir kullanıldı. Sıçanlar buraya yerleştirildi. Beş dakika boyunca ön ayak kullanımları adet olarak kaydedildi (Resim 3).

**Resim 3. Silindir testi.**

**Apomorfin Testi**

Pek çok çalışma apomorfine ile indüklenen bağlı kontrlateral rotasyon hareketini striatal lezyonun ve tedavi başarısının derecelendirmesi amacı ile kullanmaktadır [12,13]. Bu kontrlateral dönme hareketinin gerekçesi lezyon tarafındaki postsinaptik Dopamin 1 ve Dopamin 5 reseptörlerinin süpersensivitesine bağlıdır. Çalışmanın 15. gününde sıçanlara subkutan apomorfin (0.25 mg/kg) uygulandı. Kırk dakika süre ile kontralateral rotasyonları kameraya kaydedildi ve adet olarak sayıldı (Resim 4) [10].

Deney hayvanlarının motor testleri hastalık modeli oluşturulmadan önce ve sonrasında değerlendirildi. Elde edilen veriler SPSS 18 programı kullanılarak yapıldı. Veriler Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi, $p<0,05$ alınarak agomelatin ajanının PH üzerine olası etkisi belirlendi.

**Resim 4. Apomorfin testi.**

**Ağırlık Değerlendirmesi**

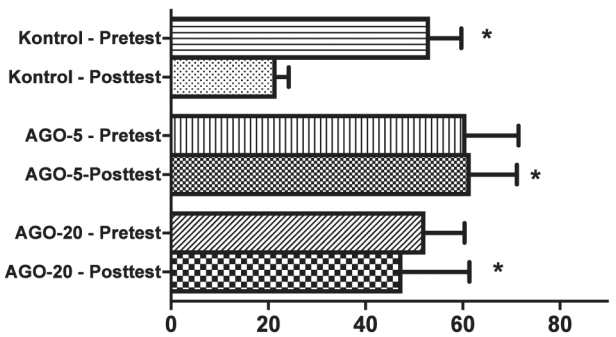
Tüm deney hayvanları çalışma öncesinde ve sonrasında tartılarak ağırlıkları kaydedildi.

## BULGULAR

### 1. Davranış testleri

#### *1.1. Yapışkan bant testi*

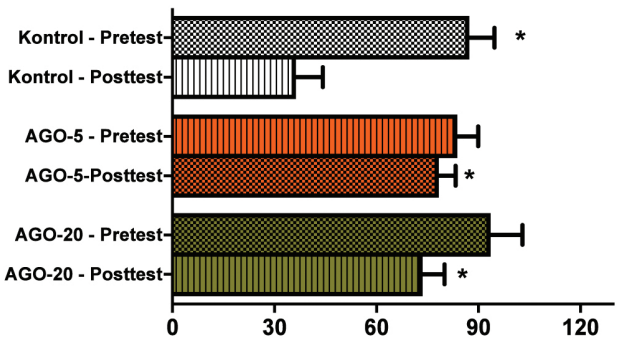
Yapışkan bant testi, ipsilateral / kontralateral arka ayak kullanımı ve motor koordinasyon üzerine agomelatinin etkisini değerlendirmek için kullanıldı. Uygulanan 6-OHDA'dan önceki testlerimizde (Pre-test) kontrlateral ve ipsilateral test sonuçları kontrol, AGO-5 ve AGO-20 grupları için herhangi bir farklılık göstermedi (sırası ile %53,3±6,4, %60,8±10,7 ve %52,3±8,0). 6-OHDA uygulamasından sonraki 16. günde yapılan değerlendirmede (Post-test) ise agomelatin tedavisi alan deney hayvanlarında kontrol grubuna göre anlamlı farklılık gözlenmiştir. Post-test sonuçlarımız kontrol, AGO-5 ve AGO-20 grupları için sırası ile %21,7±2,5, %61,7±9,5 ve %47,6±13,7 olarak elde edilmiştir (Şekil 1).




**Şekil 1. Yapışkan bant test sonuçları kontrol, AGO-5 ve AGO-20 grupları için Pre-test (6-OHDA uygulaması öncesinde) ve Post-test (6-OHDA uygulaması sonrası 16. gün) olarak verilmiştir.**

#### *1.2. Açık alan testi*

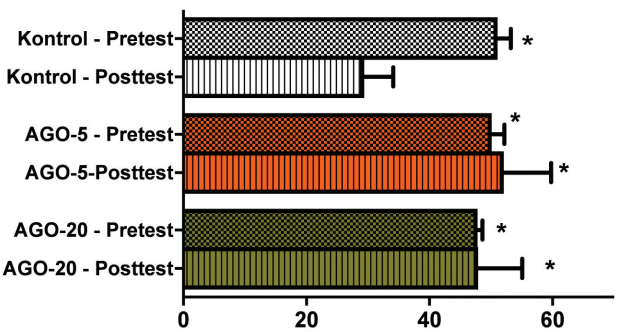
Araştırma sonuçlarımız agomelatin uygulamasının sıçan modelinde 6-OHDA'ya bağlı nigrostiatal hasar üzerine nöroprotektif etki gösterdiğini lökomotor bulgular ile göstermiştir. 6-OHDA uygulamasından sonraki 16. günde kontrol grubunun aktivitelerinde (36,3±7,9) Pre-test sonuçlarına göre anlamlı azalma gözlenirdi (87,3±7,4) ($p<0,001$). AGO-5 grubunda ve AGO-20 grubunda Pre-test sonuçları ile Post-test sonuçları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). AGO-5 ve AGO-20 grubunun post-test sonuçlarına bakıldı. Şekil 2 de gösterildigi gibi, kontrol grubuna göre kayda değer değişiklik saptandı.




**Şekil 2. Oral agomelatin tedavisi (AGO-5 ve AGO-20) 6-OHDA'ya bağlı oluşan lökomotor bozukluklarda azalmaya neden olmuştur (*p<0.01 kontrol Pre-Test sonuçlarına göre).**

#### *1.3. Silindir testi*

Silindir testi deney hayvanlarındaki ön ayakların kullanımı ile ilgili seçimlerini değerlendirmek amacı ile kullanılmaktadır. Çalışmamızda, fonksiyonel azalma beklediğimiz ayak sol ayak idi (Lezyon oluşturulan tarafın kontrlaterali). Pre-Test sol ön ayak kullanma yüzdeleri kontrol, AGO-5 ve AGO-20 gruplarında anlamlı farklılık göstermemiştir (sırası ile %51,08±2,143, %50,14±2,018 ve %47,8±0,8276; $p>0,05$). İntrastriatal 6-OHDA uygulanmasından son-

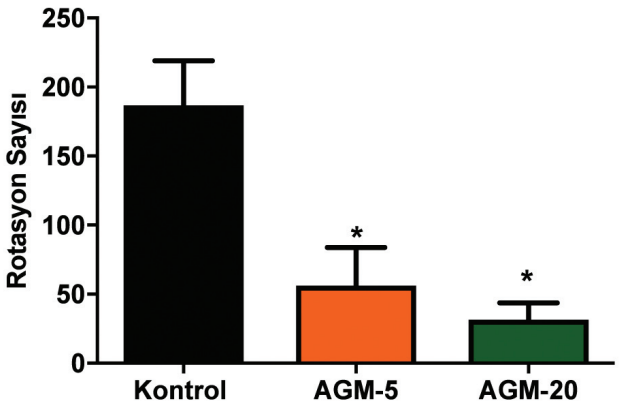



**Şekil 3. Gruplardaki ön ayak kullanım oranları (*p<0.01 Kontrol Pre-Teste karşın).**

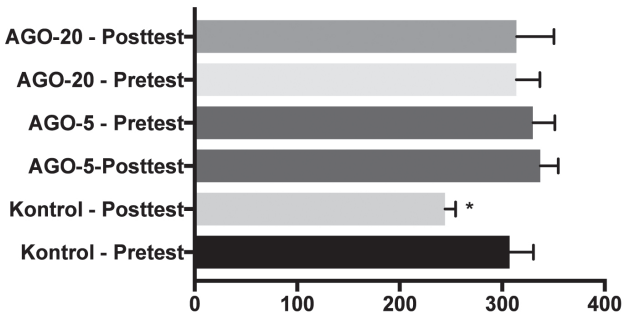
raki 16. günde sol ön ayak kullanımı, kontrol grubunda anlamlı azalmış (%29,43±4,7; p<0,01), AGO-5 ve AGO-20 grubunda ise (%52,09±7,68, %47,93±7,16) değişmemiştir (Şekil 3).

**2. Apomorfin ile indüklenen dönme testi**

On altıncı günde deney hayvanlarına apomorfin ile indüklenen dönme testi uygulanarak lezyonun büyüklüğü değerlendirilmiştir. Deney hayvanlarına 0.25 mg/kg apomorfin subkutan olarak uygulanmıştır. Kontrlateral dönme sayıları kontrol, AGO-5 ve AGO-20 grupları için sırası ile 184,4±12,4, 66,1±8,7 ve 42,5±6,7 olarak gözlenmiştir. Kontrol grubu her iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı sayıda fazla rotasyon hareketi göstermiştir (p<0,01) (Şekil 4). AGO-5 ve AGO-20 grupları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Bu veriler agomelatin tedavisinin her iki dozlarda da striatal dopaminerjik nöronlar üzerinde protektif etkisini göstermiştir.




**Şekil 4. 0,25 mg/kg apomorfin uygulaması sonrasında 40 dk. süre ile elde edilen kontrlateral rotasyon sayıları (*p<0,01, kontrole karşı elde edilen istatistiksel anlamlılık).**




**Şekil 5. Deney hayvanlarının ağırlıklarının çalışma öncesi ve çalışma sonundaki değerlendirmeleri (*p<0.001, kontrol posttesteste karşın diğer gruplar).**

**3. Ağırlık değerlendirilmesi**

Deney hayvanlarının ağırlıkları çalışma öncesinde ve sonrasında ölçülerek değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda 6-OHDA uygulamasından sonraki 16. günde anlamlı ağırlık azalması gözlenmiştir.

**TARTIŞMA**

6-OHDA ile oluşturulan PH modeli ilk olarak oluşturulan hayvan modelidir [14]. Tek taraflı striatuma enjeksiyonu sonrasında anterograd striatal dejenerasyona neden olur. Bu dejenerasyon enjeksiyondan 12 saat sonra başlar ve anlamlı striatal terminal kayıp 2-3 gün sonra ortaya çıkar [15,16].

Çalışmamızda Agomelatin, 6-OHDA ile oluşturulan deneysel PH modelinde striatal nöronlardaki hasar üzerine koruyucu etki gösterdiği görüldü. Agomelatin tedavisi her iki dozda da apomorfine bağlı kontrlateral dönme hareketlerinde azalmaya neden olduğu saptandı.

Yapışkan bant testi başlangıçta tek taraflı nigrostriatal hasarın değerlendirilmesi amacı ile kullanılmış olsa da sonrasında beyin travması, spinal hasarlar ve inme gibi pek çok rahatsızlığın değerlendirilmesinde de kullanılmıştır [17]. Sonuçlarımıza göre, şıçanlarda tek taraflı nigrostriatal hasar durumunda yapışkan bant test sonuçları anlamlı farklılık verdiği görüldü. Bu tip motor hareketlerde anlamlı azalma aynı zamanda deney hayvanlarının beslenme yeteneklerinde de azalmaya neden olabilmektedir. Deney hayvanlarının ağırlıklarında ki bu azalma motor becerilerin azalmasına bağlı olarak oluşmuş olabilir.

Sıçanlarda açık alan testi lokomotor aktivite değerlendirilmesi amacı ile kullanılmaktadır. Parkinson hastalığı ve Huntington hastalığı gibi pek çok hastalıkta da sonuçların kontrol grubuna göre azalması beklenmektedir. Sonuçlarımız agomelatin tedavisi almış olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak lökomotor aktivite artış göstermiş ve agomelatin tedavisinin 6-OHDA ile oluşturulan deneysel PH modelinde koruyucu etkisini göstermiştir.

Agomelatin 2000'li yılların ortalarında daha etkili ve daha güvenli yeni antidepresan ilaçlar geliştirmeye yönelik çalışmalar sırasında sentezlenmiştir. Agomelatinin 5-HT2C reseptörlerini seçici olarak bloke etmesi sekonder olarak frontokortikal yolaklarda noradrenalin ve dopamin aktivitesinde artışlara neden olmaktadır. İlacın bu özelliği de antidepresan

etkililiğine katkıda bulunmaktadır [5,6]. Melatonin analoğu olan Agomelatinin insanda antidepresan özelliğini gösteren pek çok yayın mevcuttur.

Melatonin uyku/uyanıklık döngüsünün bir düzenleyicisidir ve aynı zamanda etkili bir antioksidan ve mitokondriyal fonksiyon koruyucusu olarak görev yapmaktadır. Uyku bozuklukları, Parkinson hastalarının yaşam kalitesini önemli derecede etkileyen ve nörodejeneratif hastalığın ilerlemesi ile ilişkili olabilecek esas özelliklerinden biridir. Parkinson hastalığında uyku bozukluklarının etiyolojisi tam olarak tanımlanamamıştır. Melatonin salgılanması da dâhil olmak üzere sirkadiyen sistemin bileşenlerinin değerlendirilmesi, patofizyopatolojileri hakkında terapötik olarak değerli bir fikir vermektedir. Melatonin MT (1) ve MT (2) reseptörlerinin ekspresyonunda bir azalma, Parkinson hastalarının substantia nigrasında gösterilmiştir. Melatoninin, nöronal hücre ölümünü önleme ve PH semptomlarını iyileştirme konusundaki etkinliği, nörotoksin kullanan PH hayvan modellerinde gösterilmiştir. Az sayıda kontrollü çalışma, melatoninin, PH'da bozuk uyku tedavisinde yararlı olduğunu göstermektedir. Melatonin ve yakın zamanda geliştirilen melatonerjik ajanların (ramelteon, tasimelteon, agomelatin) PH'de terapötik potansiyeli olup olmadığı tartışılmaktadır [18].

Majör Depresif Bozukluk (MDB), PH da en sık görülen yandaş hastalıklar arasındadır. Bu nedenle çoğu Parkinson hastasına antidepresan ilaçlar verilir. Agomelatin, MT1/MT2 melatonerjik reseptör agonisti ve 5HT2C/5HT2B serotonerjik antagonisti olarak görev yapan yeni tanıtılmış bir antidepresan ilaçtır. Agomelatinin PH ile ilişkili MDB tedavisinde rolünü değerlendirmek için bir olgu serisinde yayınlanmıştır. Bu çalışmada, Agomelatin kullanımı ile anhedonyada belirgin bir azalma, uyku-uyanıklık döngüsünde iyileşme, PH semptomlarında iyileşme gözlenmiştir. Hafif bulantı ve kabızlık dışında yan etki gözlenmemiştir [19].

Avilla ve ark.'nın [20] çalışmasında, Agomelatin Parkinson hastalarında 6 ay boyunca kullanılmıştır. Polisomnografi ile ölçülen periyodik uzuv hareketleri ve uyanmaları önemli ölçüde düzelmiştir. Parkinson hastalığı depresyonlu hastalarda Agomelatin kullanımının, ekstrapiramidal semptomların azaltılmasına ilişkin ikincil yararlı etkileri göz önüne alındığında, hem depresyon semptomlarının hem de rahatsız uykunun tedavisi için ikili etkisinden dolayı önemli bir terapötik potansiyele sahip olabileceği sonucuna varmışlardır.

Agomelatin, genellikle bir antidepresan ve uyku ilacı olarak kullanılmasına rağmen, agomelatinin PH üzerine olan etkileri ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır. Günaydın ve ark. [21] Sprague-Dawley sıçanlarda rotenon ile oluşturulmuş olan PH modelinde 18 gün süreli 40 mg/kg peroral agomelatin tedavisinin kaspaz 3 aracılı apoptosisi indükleyerek striatal nöron sayısında azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir. Agomelatin ayrıca her iki testte de sıçanların motor fonksiyonlarını kötüleştirmiştir. Azalmış rotasyon performansının ve bozulmuş motor koordinasyonun, dopamin içeren nöronların neden olduğu kayıptan kaynaklandığını göstermişlerdir.

Parkinson hastalarında sirkadiyen lokomotor ritmlerinde bozulma ve depresyon sık görülür. Sousa ve ark. [22] 6-OHDA intranigral modelinde, lokomotor aktivitesinin sirkadiyen ritimlerindeki olası bozuklukları araştırmışlardır. Hayvanların 22 gün boyunca agomelatin 50 mg/kg ile tedavi edilmesi, sirkadiyen ritim parametrelerinde ve nöroproteksiyonda önemli değişiklikler yaratmamıştır. Üstelik sukroz tercih testi ile depresif davranışa ilişkin etkileri incelediklerinde, agomelatinin bu azalmayı önlemediğini yani sıçanların depresif benzeri davranışlarını tersine çeviremediğini göstermişlerdir.

Tüm dünyada yüzbinlerce (yaklaşık dünya genelinde 7-10 milyon, Türkiye'de ise 100-130 bin arasında) Parkinson hastası bulunmaktadır. Yalnızca Amerika`da bu hastalık için yıllık maliyet 14.4 milyar USD civarındadır. Bunun 8,1 milyar USD'ı ilaç maliyetidir. 6.3 milyar USD ise iş gücü kaybı (hasta ve hastanın bakımından sorumlu olan kişinin), nöroloji uzmanı kontrol muayenesi için maliyetler (yol, muayene ücreti gibi), hastanın evinde yapılan değişiklikler (hastanın evde bakımı sırasında yapılan modifikasyonlar), hastanın günlük bakım maliyetleri gibi indirekt maliyetlerdir [3]. Böylesine önemli bir hastalık ile ilgili yeni tedavi ajanlarına gereksinim duyulmaktadır. Bizim çalışmamız agomelatin tedavisinin sıçanlarda 6-OHDA ile oluşturulan deneysel parkinson modelinde nigral dopaminerjik nöron kaybını azalttığını ve buna bağlı olarak sıçanlardaki hareket kabiliyetlerinde hastalık modeli ile karşılaştırmada artma olduğunu göstermiştir. Verdiğimiz iki dozda da (5 mg/kg ve 20 mg/kg) iyileşme gözlenmesi, en uygun dozun saptanması için yapılacak yeni çalışmalara gereksinim duyulduğunu bize göstermiştir.

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi tarafından 151218009 numaralı Bilimsel Araştırma Projesi olarak desteklenmiştir.

**Etik Kurul Onayı:** KONUDAM 2014-067 nolu deney hayvanları etik onayı.
**Çıkar Çatışması:** Yoktur.
**Finansal Destek:** Necmettin Erbakan Üniversitesi 151218009 No'lu BAP desteği.
**Hasta Onamı:** Gerekli değildir.

**Ethics Committee Approval:** KONUDAM 2014-067.
**Conflict of Interest:** None.
**Funding:** Scientific Research Projects Coordination Unit of the University of Ne 151218009.
**Informed Consent:** Not applicable.

## KAYNAKLAR

1. Gasser T. Genetics of Parkinson's disease. J. Neurol. 2001;248(10):833-40. https://doi.org/10.1007/s004150170066
2. Calne. Parkinson's disease is not one disease. Parkinsonism Relat. Disord. 2000;7(1):3-7. https://doi.org/10.1016/S1353-8020(00)00042-0
3. Cordato DJ, Chan DKY. Genetics and Parkinson's disease. J. Clin. Neurosci. 2004;11(2):119-23. https://doi.org/10.1016/j.jocn.2003.10.009
4. Norman TR. The effect of agomelatine on 5HT(2C) receptors in humans: a clinically relevant mechanism? Psychopharmacology (Berl). 2012;221(1):177-8. https://doi.org/10.1007/s00213-012-2656-6
5. Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, Dekeyne A, Newman-Tancredi A, Pasteau V, Rivet JM, Cussac D. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine2C receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003;306(3):954-64. https://doi.org/10.1124/jpet.103.051797
6. Stahl SM. Novel mechanism of antidepressant action: norepinephrine and dopamine disinhibition (NDDI) plus melatonergic agonism. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2007;10(5):575-8. https://doi.org/10.1017/S1461145707008000
7. Aloyo VJ, Berg KA, Spampinato U, Clarke WP, Harvey JA. Current status of inverse agonism at serotonin2A (5-HT2A) and 5-HT2C receptors," Pharmacol. Ther. 2009;121(2):60-173. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2008.10.010
8. Kelsey JE, Neville C. The effects of the β-lactam antibiotic, ceftriaxone, on forepaw stepping and l-DOPA-induced dyskinesia in a rodent model of Parkinson's disease, Psychopharmacology (Berl). 2014;231(12):2405-15. https://doi.org/10.1007/s00213-013-3400-6
9. Sughrue ME, Mocco J, Komotar RJ, Mehra A, D'Ambrosio AL, Grobelny BT, Penn DL, Connolly ES Jr. An improved test of neurological dysfunction following transient focal cerebral ischemia in rats. J. Neurosci. Methods. 2006;151(2):83-9. https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2005.04.023
10. Blizard DA, Wada Y, Onuki Y, Kato K, Mori T, Taniuchi T, Hosokawa H, Otobe T, Takahashi A, Shisa H, Hiai H, Makino J. Use of A Standard Strain for External Calibration in Behavioral Phenotyping, Behav. Genet. 2005;35(3):323-32. https://doi.org/10.1007/s10519-005-3224-1
11. Lucion A, and Vogel WH. Effects of stress on defensive aggression and dominance in a water competition test Integr. Physiol. Behav. Sci. 1994;29(4):415-22. https://doi.org/10.1007/BF02691361
12. Jeon BS, Jackson-Lewis V, Burke RE. 6-Hydroxydopamine lesion of the rat substantia nigra: time course and morphology of cell death. Neurodegeneration. 1995;4(2):131-7. https://doi.org/10.1006/neur.1995.0016
13. Faull RL, Laverty R, Changes in dopamine levels in the corpus striatum following lesions in the substantia nigra. Exp. Neurol. 1969;23(3):332-40. https://doi.org/10.1016/0014-4886(69)90081-8
14. Ungerstedt U, Ljungberg T, Steg G. Behavioral, physiological, and neurochemical changes after 6-hydroxydopamine-induced degeneration of the nigro-striatal dopamine neurons. Adv. Neurol. 1974;5:421-6.
15. Jeon BS , Jackson-Lewis V, Burke RE. 6-Hydroxydopamine lesion of the rat substantia nigra: time course and morphology of cell death. Neurodegeneration. 1995;4(2):131-7. https://doi.org/10.1006/neur.1995.0016
16. Faull RL, Laverty R. Changes in dopamine levels in the corpus striatum following lesions in the substantia nigra. Exp. Neurol. 1969;23(3):332-40. https://doi.org/10.1016/0014-4886(69)90081-8
17. Schallert T, Upchurch M, Lobaugh N, Farrar SB, Spirduso WW, Gilliam P, Vaughn D, Wilcox RE. Tactile extinction: Distinguishing between sensorimotor and motor asymmetries in rats with unilateral nigrostriatal damage. Pharmacol. Biochem. Behav. 1982;16(3):455-62. https://doi.org/10.1016/0091-3057(82)90452-X
18. Srinivasan V, Cardinali DP, Srinivasan US, Kaur C, Brown GM, Spence DW, Hardeland R, Pandi-Perumal SR. Therapeutic potential of melatonin and its analogs in Parkinson's disease: focus on sleep and neuroprotection. Ther Adv Neurol Disord. 2011;4(5):297-317. https://doi.org/10.1177/1756285611406166
19. De Berardis D, Fornaro M, Serroni N, Olivieri L, Marini S, Moschetta FS, Srinivasan V, Assetta M, Valchera A, Salone A, Martinotti G, Onofrj M, Di Giannantonio M. Agomelatine treatment of major depressive disorder in Parkinson's disease: a case series. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 2013;25(4):343-5. https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.12110286
20. Avila A, Cardona X, Martin-Baranera M, Leon L, Caballol N, Millet P, Bello J. Agomelatine for Depression in Parkinson Disease: Additional Effect on Sleep and Motor Dysfunction. J Clin Psychopharmacol. 2015;35(6):719-23. https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000404
21. Günaydın C, Avcı B, Bozkurt A, Önger ME, Balcı H, Bilge SS. Effects of agomelatine in rotenone-induced Parkinson's disease in rats. Neurosci Lett. 2019 (23);699:71-76. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.01.057 Epub 2019 Feb 1.
22. Souza LC, Martynhak BJ, Bassani TB, Turnes JM, Machado MM, Moura E, Andreatini R, Vital MABF. Agomelatine's effect on circadian locomotor rhythm alteration and depressive-like behavior in 6-OHDA lesioned rats. Physiol Behav. 2018;188:298-310. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.02.033 Epub 2018 Feb 16.

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2019;9(3):223-228
doi:10.5222/buchd.2019.13471

Özgün Araştırma / *Research Article*

# S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 2018 Yılı İçinde Yapılan Bildirimi Zorunlu Bulaşıcı Hastalıklar Sürveyans Verilerinin Değerlendirilmesi

**Elif Kıymet**
**Elif Böncüoğlu**
**İlknur Çağlar**
**Ferhat Zora**
**Hurşit Apa**
**Nuri Bayram**
**İlker Devrim**

## *Evaluation Surveillance Data Concerning Notifiable Infectious Diseases Treated in the Year 2018 in Ministry of Health Dr. Behçet Uz Children's Diseases and Pediatric Surgery Training and Research Hospital*

**ÖZ**

***Amaç:*** *Bu kesitsel tanımlayıcı çalışmada, 2018 yılı boyunca hastanemize başvuran ve bildirimi zorunlu hastalık sistemine bildirimi yapılan hastalıkların dağılımı ve hastaların özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.*
***Yöntem:*** *Ocak 2018-Aralık 2018 tarihleri arasında, S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde "Sağlık Bakanlığı Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi Standart Tanı, Sürveyans ve Laboratuvar Rehberi"ne uygun olarak yapılmış olan kuduz riskli temas olgular dışındaki tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar ile ilgili bilgiler hastane elektronik bilgi sisteminden elde edildi.*
***Bulgular:*** *Çalışma dönemi içinde 392 adet hastalık bildirimi yapıldı. Bu bildirimlerden 41 tanesinin tekrarlayan bildirim olması nedeni ile çalışmaya dahil edilmedi. En sık bildirimi yapılan hastalıkların 176 (%50) olgu ile suçiçeği, 35 (%10) olgu ile boğmaca ve 25 (%7,1 olgu ile influenza olduğu görüldü. En sık bildirimin 129 (%36,8) hasta ile acil servisten yapıldığı görüldü.*
***Sonuç:*** *Çocukluk çağı başta olmak üzere bulaşıcı hastalık bildirimleri ile ilgili ülkemizde çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bildirimlerin değerlendirilmesi ve eksikliklerin giderilmesi için bu tip verilerin gözden geçirilmesi gerekmektedir.*

***Anahtar kelimeler:*** *Sürveyans, bildirimi zorunlu bulaşıcı hastalık, bulaşıcı hastalık bildirimi, çocuk*

**ABSTRACT**

***Objective:*** *With this cross-sectional descriptive study, it was aimed to evaluate the distribution of the diseases which were reported to the mandatory notifiable disease system and the characteristics of the patients in 2018.*
***Methods:*** *Between January 2018-December 2018, all patients who were notified according to the "Ministry of Health, Standard Diagnosis, Surveillance and Laboratory Guidelines of the Infectious Diseases and Notification System" in Dr. Behçet Uz Children's Diseases and Pediatric Surgery Training and Research Hospital. except rabies risk-contact cases were included in the current study. Data of the patients were collected from medical records.*
***Results:*** *During the study period 392 infectious diseases were notified. Of these, 41 cases were excluded due to recurrent notifications. As a result a total of 351 patients included in the final evaluation. The most frequently reported diseases were varicella diseases (n=176, 50%), pertussis (n=35, 10%), and influenza (n=25, 7.1%). The most frequently notifications were made from the emergency department (129 cases, 36.8%).*
***Conclusion:*** *Very few studies have been performed on the notifications of the infectious diseases in Turkey, especially in childhood. These types of data should be surveyed in order to evaluate the notifications, and make up for the missing information.*

***Keywords:*** *Surveillance, mandatory infectious diseases, infectious disease reporting, disease notification, mandatory reporting, communicable diseases*

**Alındığı tarih:** 02.04.2019
**Kabul tarihi:** 21.07.2019
**Online Yayın tarihi:** 06.12.2019

**Elif Kıymet**
S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği,
İzmir - Türkiye
elifkiymet_1264@hotmail.com
**ORCİD:** 0000-0002-7251-070X

**E. Böncüoğlu** 0000-0002-3521-0484
**İ. Çağlar** 0000-0003-3508-3531
**N. Bayram** 0000-0003-1802-2518
**İ. Devrim** 0000-0002-6053-8027
*S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye*

**F. Zora** 0000-0003-1907-2947
*S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İş Sağlığı ve Güvenliği Birimi, İzmir, Türkiye*

**H. Apa** 0000-0002-0601-4679
*S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Acil, 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

Sürveyans, sistematik olarak verilerin toplanması ve elde edilen sonuçların gereksinimi olan birimlere hızla geri bildirimini sağlayacak şekilde değerlendirilmesi sürecidir. Kısaca, sağlığın geliştirilmesi, iyileştirilmesi ve/veya hastalıkların kontrolü için yapılması gereken halk sağlığı eylemlerini belirlemek için bilgi toplamak olarak tanımlanabilir [1,2]. Günümüzde tüm ülkelerde, var olan durumun saptanması ve olması olası yeni sorunlara önceden hazırlık yapılabilmesinin en önemli yolunun güçlü sürveyans sistemlerinin geliştirilmesi olduğu düşünülmektedir [1].

Ülkemizde Umumi Hıfzıssıhha Kanunu ilk olarak 1930 yılında yayınlanmıştır [3]. Bu kanun ve Sağlık Hizmetlerinin Sosyalleştirilmesi Hakkındaki Kanun ve bunlara bağlı çıkan yönetmelik, yönerge ve genelgelerle bazı bulaşıcı hastalıkların bildirimi yasal bir zorunluluk olarak kabul edilmiştir [2-6]. Bu konuda zaman içerisinde yeni düzenlemeler yapılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Amerika Birleşik Devletler Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) yayınları kaynak alınarak hazırlanmış olan ve 2004 yılında T. C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından "Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim sistemi, Standart Tanı, Sürveyans ve Laboratuvar Rehberi" yayınlamıştır [2,4]. Bu rehberde hastalıkların standart tanı kriterleri Türkiye koşulları göz önüne alınarak belirlenmiştir. Bildirimi zorunlu bulaşıcı hastalıklar (BZBH) "A Grubu", "B Grubu", "C Grubu" ve "D Grubu" olmak üzere toplam dört ayrı grup oluşturulmuştur [2,4,5].

Bulaşıcı Hastalıklar Sürveyans ve Kontrol Esasları Yönetmeliği ile ilgili 2007 ve 2011 yıllarında hastalıkların bildirimlerinde kullanılan standart olgu tanımlarında yapılan güncellemeler ile birlikte bildirimi zorunlu bulaşıcı hastalıkları sayısı arttırılmıştır. Son olarak 02/04/2011 tarihli ve 27893 sayılı Resmi

**Tablo 1. Bildirimi zorunlu bulaşıcı hastalık grupları (6. kaynaktan alınmıştır.)**

| GRUP A | GRUP B | GRUP C | GRUP D |
|---|---|---|---|
| 1. Akut gastroenterit enfeksiyonu | 1. Çiçek | 1. AIDS** | 1. *Campylobacter jejuni/coli* |
| 2. Boğmaca | 2. Akut solunum yetmezliği sendromu (SARS) | 2. Avian influenza (H5N1) | 2. *Chlamydia trachomatis* |
| 3. Botulismus | 3. Poliomiyelit | 3. Batı Nil virüs enfeksiyonu | 3. *Cryptosporidium sp.* |
| 4. Bruselloz | 4. Yeni bir alt tipte insan gribi (Human influenza) | 4. Chikungunya ateşi | 4. *Entamoeba Histolytica* |
| 5. Difteri | 5. Karar aracına göre değerlendirilen durum | 5. Ekinokokkoz | 5. Enterohemorajik *Eschericia coli* |
| 6. Gonore | | 6. Epidemik tifüs | 6. *Giardia intestinalis* |
| 7. HIV Enfeksiyonu* | | 7. Hanta virüs enfeksiyonu | 7. *Salmonella sp.* |
| 8. Kabakulak | | 8. *H. İnfluenza Tip b* enfeksiyonu | 8. *Shigella sp.* |
| 9. Kızamık | | 9. İnfluenza (Grip benzeri hastalık) | 9. Trişinoz |
| 10. Kızamıkçık | | 10. Kala-Azar | 10. *Listeria monocytogenes* |
| 11. Kolera | | 11. Kene kaynaklı ensefalit | 11. *Yersinia sp.* |
| 12. Kuduz | | 12. Kırım Kongo kanamalı ateşi | 12. Norovirus |
| 13. Kuduz Riskli Temas | | 13. Konjenital rubella | 13. Rotavirus |
| 14. Meningokoksik Menenjit | | 14. Lyme hastalığı | |
| 15. Neonatal Tetanoz | | 15. Lepra | |
| 16. Sarı humma | | 16. Leptospiroz | |
| 17. Sifiliz | | 17. İnvaziv pnömokokkal hastalık (*Streptococcus pneumonia*) | |
| 18. Sıtma | | 18. Subakut Sklerozan Panensefalit (SSPE) | |
| 19. Su çiçeği | | 19. Şistozomiyaz | |
| 20. Şarbon | | 20. Toksoplazmoz | |
| 21. Şark Çıbanı | | 21. Trahom | |
| 22. Tetanoz | | 22. Tularemi | |
| 23. Tifo | | 23. Varyant Creutzfeldt-Jakob Hastalığı | |
| 24. Tüberküloz | | 24. Veba | |
| 25. Akut Viral Hepatitler | | 25. Viral hemorajik ateş | |
| • Hepatit A | | 26. Q ateşi | |
| • Hepatit B | | | |
| • Hepatit C | | | |
| • Hepatit D | | | |
| • Hepatit E | | | |

**Human Immunodeficiency Virus, **Acquired immune deficiency syndrome*

Gazete'de yayımlanmış olan yönetmelik esas alınarak toplam 73 hastalık bildirimi zorunlu bulaşıcı hastalık olarak tanımlanmıştır [6-8]. Bildirimi zorunlu bulaşıcı hastalıkların listesi Tablo 1'de verilmiştir.

Bu kesitsel tanımlayıcı çalışmada 2018 yılı boyunca hastanemize başvuran ve bildirimi zorunlu hastalık sistemine bildirimi yapılan hastalıkların dağılımı ve hastaların özellikleri değerlendirilmiştir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya, Ocak 2018-Aralık 2018 tarihleri arasında, İzmir S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde T.C. Sağlık Bakanlığınca hazırlanan "Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi Standart Tanı, Sürveyans ve Laboratuvar Rehberi" temel alınarak ve bulaşıcı hastalıkların bildirimi ile ilgili 02/04/2011 tarihli ve 27893 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan son güncellemeye uygun şekilde bildirim yapılmış olan hastalar çalışmaya dahil edildi [8]. Kuduz ve kuduz riskli temas hastaları ile bildiriminin laboratuvar tarafından yapılması gereken D grubu hastalıklar değerlendirmeye alınmadı.

Bildirimi yapılan hastanın tanısı, yaşı, cinsiyeti, bildirimin yapıldığı bölüm değerlendirildi. Hastalar ile ilgili bilgiler toplanırken, bulaşıcı hastalık bildirimi ile ilgili hastane elektronik bilgi sistemi üzerinden doldurulmuş olan "Form 014 Bildirimi Zorunlu Hastalıklar Fişi", "Form 014-Tüberküloz Bildirim Formu" ve hastaların dosyalarından elde edilen veriler önceden hazırlanmış olan formlara kaydedildi.

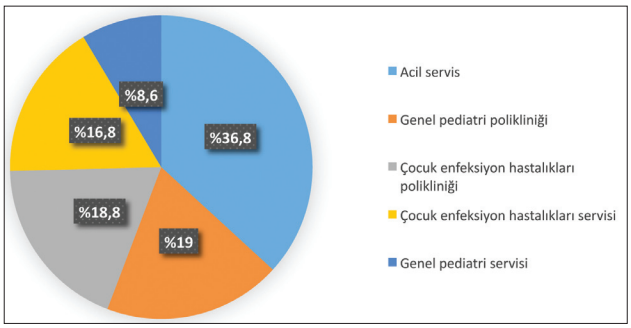
Verilerin değerlendirilmesi için "SPSS for Windows Release 13.0 Software (SPSS Inc, Chicago, IL)" istatistik paket programı kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare testi kullanıldı. $P<0.05$ değeri istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Ocak 2018-Aralık 2018 tarihleri arasında toplam 392 adet bildirime zorunlu bulaşıcı hastalık bildirimi yapılmıştır. Bu bildirimlerin toplam 41 tanesi tekrarlayan bildirim olduğu için değerlendirmeye alınmamıştır. Sonuç olarak, bildirimi yapılmış 351 olgu çalışmaya alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 351 olgunun, 186'sı (%53) erkek, 165'i (%47) kız idi. Hastaların ortalama yaşı 6,8±5,0 yıl (11 gün-18 yıl) olarak hesaplandı.

Bildirimi zorunlu bulaşıcı hastalıkların bildiriminin en sık 129 bildirim ile acil servisten (%36,8) yapıldığı görüldü. Bunu 67 bildirim (%19) ve 66 bildirim (%18,8) ile sırasıyla Genel Pediatri poliklinikleri ve Çocuk Enfeksiyon polikliniği takip etmekteydi. Bildirimi yapan birimler Şekil 1'de gösterilmiştir.




**Şekil 1. Bildirimi zorunlu bulaşıcı hastalıkların bildiriminin yapıldığı birimler.**

**Tablo 2. Billdirimi yapılan hastalıkların dağılımı.**

| | n | % |
|---|---|---|
| Akciğer tüberkülozu | 10 | 2,8 |
| Akciğer dışı tüberküloz | 9 | 2,6 |
| Tularemi | 2 | 0,6 |
| Deri şarbonu | 1 | 0,3 |
| Brusella | 10 | 2,8 |
| Tetanoz | 3 | 0,8 |
| Boğmaca | 35 | 10 |
| Meningokok enfeksiyonu | 3 | 0,8 |
| Konjenital sifiliz | 2 | 0,6 |
| Suçiçeği | 176 | 50 |
| Kızamık | 4 | 1,1 |
| Hepatit A | 8 | 2,3 |
| Hepatit B | 3 | 0,8 |
| Hepatit C | 2 | 0,6 |
| Kabakulak | 11 | 3,1 |
| Leishmaniasis | 11 | 3,1 |
| Toksoplazmozis | 6 | 1,7 |
| Ekinokok enfeksiyonu | 11 | 3,1 |
| Coronovirus enfeksiyonu | 2 | 0,6 |
| Menenjit | 2 | 0,6 |
| İnfluenza | 25 | 7,1 |
| Pnömoni, *Streptococcus pneumoniae*'ye bağlı | 11 | 3,1 |
| Lyme hastalığı | 3 | 0,8 |
| Akut paralitik poliomyelit | 1 | 0,2 |
| Toplam | 351 | 100 |

En sık bildirimi yapılan hastalıkların 176 (%50) olgu ile suçiçeği, 35 (%10) olgu ile boğmaca, 25 (%7,1) olgu ile influenza olduğu görüldü. Bildirimi yapılan tüm hastalıklar Tablo 2'de gösterilmiştir.

## TARTIŞMA

Bulaşıcı hastalıklara bağlı gelişebilecek morbidite ve mortaliteyi önlemek için öncelikli olarak bulaşıcı hastalıklar ortaya çıkmadan önce önlenmek, ortaya çıktıkları durumda ise topluma yayılmasının önüne geçmek için güçlü etkin ve yüksek verimlilikle işleyen bir sürveyans sistemi gerekmektedir. Dünya Sağlık Örgütünün son verilerine göre bulaşıcı hastalıklara bağlı ölümler dünya genelindeki ölüm nedenleri arasında hala ilk on neden içinde yer almaktadır. Özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük olan ülkelerde bulaşıcı hastalıkların ciddi bir halk sağlığı sorunu olduğu bilinmektedir [9].

Amerika Birleşik Devletleri'nde bulaşıcı hastalık bildirme oranlarının %9-99 arasında değişim gösterdiği ve bu oranı belirleyen en önemli değişkenin hastalığın kendisi olduğu saptanmıştır. AIDS, cinsel yol bulaşan hastalıklar ve tüberkülozun bildirilme oranları diğer bulaşıcı hastalıklara göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur [10].

Bulaşıcı hastalık bildirimlerinin arttırılması için bildirimlerin yeterlilik düzeyini değerlendiren çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Ancak ülkemizde bu konu ile ilgili oldukça az sayıda çalışma bulunmaktadır [11-15]. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesinde yapılan bir çalışmada, 1997 ve 1998 yıllarında belirlenen sırasıyla 660 ve 493 adet bildirimi zorunlu bulaşıcı hastalık olgusunun 1997 yılında %13'ünün, 1998 yılında da %30'unun bildirildiği belirlenmiştir [14].

Çalışmamızda bildirimi yapılan bulaşıcı hastalıkların en sık 176 olgu ile (%50) suçiçeği, 35 olgu ile (%10) boğmaca, 25 olgu ile influenza (%7,1) olduğu görüldü. Bildirimlerin en sık acil servisten yapıldığı ve bunu sırası ile Genel Pediatri poliklinikleri ve Çocuk Enfeksiyon polikliniğinin takip ettiği saptandı.

Ülkemizde 1997-2000 yılları arasında, çocuk ve erişkin yaş grubu olarak ayrım yapılmaksızın Erzurum İl Sağlık Müdürlüğüne bildirilen olguların incelemesinde en çok bildirimi yapılan hastalık streptokoksik anjin olup (%67,69), bunu kızamık (%6,22) amipli dizanteri (%5,73) ve Hepatit A (%5,67) takip etmektedir [15]. Bu çalışma verileri ile hastanemizden yapılmış olan bildirimlerin dağılımına baktığımızda, sıralama olarak örtüşmediğini görmekteyiz. Bu durum bildirim sisteminde yapılan değişikliklerden, yetişkin ile çocuk olguların beraber değerlendirilmesinden ve ulusal aşı takvimine eklenen aşılardan sonra bulaşıcı hastalıkların sıklığında ve etkenlerin dağılımında kaydedilen değişikliklerden kaynaklanmış olabilir. Aynı zamanda İzmir ve Erzurum illerinin coğrafi ve iklimsel özellikleri arasındaki faklılıkların bu değişikliklerden sorumlu tutulabileceği düşünülmüştür.

Hastanemiz ile aynı ilde bulunan Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2005-2008 yılları arasında çocuk ve erişkin yaş grubu olarak ayrım yapılmaksızın, bildirimi yapılmış olguların özelliklerinin incelendiği bir çalışma ile verilerimizi karşılaştırdığımızda Dokuz Eylül Üniversitesinde yapılmış olan çalışmada, 293 olgu ile kuduz ve kuduz riskli temas (%24,4), 238 olgu ile tüberküloz (%19,8) ve 189 olgu ile salmonella (%15,8) ilk üç sırada yer almaktadır [11]. Çalışmamızda en sık bildirimi yapılan hastalık suçiçeği idi (176 olgu, %50). İki çalışma arasında suçiçeği enfeksiyonu bildirimindeki bu farklılığın yine bildirim sisteminde 2007 ve 2011 yıllarında yapılmış olan yeni düzenlemelerden sonra suçiçeğinin sonradan bildirimi zorunlu hale gelmesinden kaynaklandığı düşünüldü. Ayrıca, çalışmamamızda yalnızca çocuk hastaların bulunması ve suçiçeği tanısının klinik bulgular ile hekimler tarafından kolaylıkla konması nedeni ile en fazla bildirimi yapılmış olabilir.

Çalışmamızda en sık bildirimi yapılan hastalık olan suçiçeğinin aşısı Türkiye'de yaklaşık 2000 yılından beri uygulanmakla birlikte bu aşının ulusal aşı takvimimize alınması 2013 yılında olmuştur [16,17]. Ayrıca suçiçeği olarak bildirilen hastaların daha çok aşılanmamış olan grupta olması aşının nispeten ülkemizde yeni yapılmasına bağlanabilir.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2005-2008 yılları arasında çocuk ve erişkin yaş grubu olarak ayrım yapılmaksızın, bildirimi yapılmış olguların özellikleri incelendiği çalışmada toplam içindeki oranı %1'den az olan hastalıklar içinde boğmaca göze çarpmaktadır [11]. Çalışmamızla karşılaştırdığımızda, özellikle boğmaca bildiriminde belirgin farklılık olduğu görülmektedir. Çalışmamızda boğmaca tüm bildirim-

lerin %10'unu oluştururken, bu çalışmada %1'in altında kalmıştır. Bu fark bizim merkezimizde yalnızca çocuk hastaların bildiriminin yapılıyor olmasından kaynaklanmış olabilir. Bildirimi yapılmış olan 4 kızamık, 35 boğmaca, 11 kabakulak, 1 akut paralitik poliomyelit ve 1 deri şarbonu olgularının şüpheli ya da ön tanı olarak bildirim yapıldığı görüldü.

Çalışmamızda, %36,8 ile en yüksek bildirim acil servisten olup, onu toplamı %35,6 oranla Çocuk Enfeksiyon Polikliniği ve Servisinden yapılan bildirimler izlemekteydi. Yetişkin ve çocukları içeren benzer bir çalışmada, bildirimlerin en yoğun olarak acil servisten yapıldığı (279 olgu, %23,3) gözlenmiştir [11]. Bu nedenle bildirim ile ilgili eğitimler yalnızca çocuk ve çocuk enfeksiyon uzmanları ile sınırlandırılmaması gerekmektedir. Ayrıca acil serviste çalışan hekimleri de kapsayan eğitimlerin gerekli olduğu düşünülmüştür. Durusoy ve ark.'nın [18] bir çalışmasında, laboratuvar verileri sayesinde ilgili hastalıklara dair bildirim sayısında 30 kat gibi önemli bir artış sağlandığı ve Bulaşıcı Hastalıklar Bildirim Komitesi tarafından düzenlenen eğitim toplantıları sayesinde bildirim yapan klinik sayısında artış, bildirim sayısında artış, bildirilen hastalık çeşitlerinde artış sağlandığı gösterilmiştir.

Bulaşıcı hastalıklarla mücadele etmenin temel şartının, olguların doğru şekilde belirlenmesi ve elde edilen veriler ışığında gerekli koruyucu önlemlerin alınması olduğu kabul görmüştür. Ülkemizde bulaşıcı hastalıkların ihbarı ve bildirimi için kurulmuş olan bir sistem mevcuttur ve bu sistemden elde edilen bilgiler, sağlık ile ilgili temel veri kaynaklarının en önemlilerinden birini oluşturmaktadır [4]. Ancak, bu bilgilerin güvenilir şekilde toplanması ile ilgili çeşitli sorunlar mevcuttur. Bildirim formlarının hekim dışı sağlık personeli tarafından doldurulması, bildirim formlarının zamanında doldurulmaması, hekimlerin konuya yeterince önem vermemesi, sağlık kurumlarının hepsinde etkene yönelik laboratuvar işlemlerinin yapılamaması, gibi bazı faktörler bu sorunların nedenleri arasında sayılabilir [15]. Hasta sayısının fazla olduğu yerlerde bildirim yaparken doldurulması gereken formları dolduracak zamanın bulunamaması da kısıtlayıcı bir neden olabilir.

Genel olarak, bulaşıcı hastalık bildirimi yapması gereken hekim, hastane, laboratuvar gibi tüm tarafların sisteme katılımını arttırmak için eğitim, yaptıkları/yapmadıkları bildirimlerle ilgili geri bildirim, bildirimi özendirecek ödüllendirme sistemleri, bildirimin kolaylaştırılmasını sağlayacak yeni tekniklerin kullanılması gibi uygulamalar arttırılması ile daha başarılı bir sürveyans sistemi elde edebiliriz [7,19].

Bu çalışmada, verilerin retrospektif olarak toplanması çalışmadaki en büyük kısıtlayıcı nokta idi. Ayrıca yalnızca tek merkezdeki sürveyans verilerini temsil edebilmesi diğer bir kısıtlayıcı özellikti. Ancak, çalışmamızda yalnızca çocuklardaki sürveyans verilerinin değerlendirilmiş olması nedeni ile bu açıdan önem taşımaktadır.

## SONUÇ

Sonuç olarak, Türkiye'deki mevcut sürveyans sisteminin verilerin zamanında, doğru şekilde toplanmasına, değerlendirilmesine ve buna yönelik eylem planı oluşturulup uygulanmasına çalışılmalıdır. Surveyans sistemine doğru ve eksiksiz giriş yapılması, çocuklar göz önüne alındığında, yalnızca çocuk enfeksiyon uzmanlarının değil, Acil Polikliniğinde veya diğer polikliniklerde çalışan tüm hekimlerin sorumluluğundadır. Bu nedenle bu gruplara eğitim verilmesi şarttır.

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma protokolü Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (2019/314).
**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.
**Finansal Destek:** Bu araştırmanın yazarları, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki hiçbir finansman kuruluşundan herhangi bir özel hibe almamıştır.
**Hasta Onamı:** Çalışma retrospektif olduğu için hastalardan onam alınmamıştır.

**Ethics Committee Approval:** The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of Dr. Behçet Uz Children's Hospital. (2019/314)
**Conflict of Interest:** No conflict of interest has been declared by the authors.
**Funding:** The authors of this research did not receive any specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.
**Informed Consent:** As the study was retrospective, consent was not obtained from the patients.

## KAYNAKLAR


1. Seçkİn RÇ, Akalin H. Bulaşıcı Hastalıklarda Sürveyans : Niçin? Nasıl? Ne Durumdayız? Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2008;34(3):135-42.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı. Bulaşıcı hastalıklar ile mücadele rehberi genelgesi; 21.06.2017/2017/11 https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/mevzuat/genelge/Bulasici_Hastaliklar_ile_Mucadele_Rehberi_Ustyazi.pdf Erişim tarihi: 20.12.2018
3. Umumî Hıfzıssıhha Kanunu. 06.05.1930/1489 http://www.resmigazete.gov.tr/main.aspx?home=http://www.resmigazete.gov.tr/arsiv/1489.pdf&main=http://www.resmigazete.gov.tr/arsiv/1489.pdf Erişim tarihi:31.01.2019
4. T.C. Sağlık Bakanlığı. Bulaşıcı hastalıkların ihbarı ve bildirim sistemi standart tanı, sürveyans ve laboratuvar rehberi. https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/1442,bhastaliktedavipdf.pdf?0 Erişim tarihi: 20.12.2018
5. T.C. Sağlık Bakanlığı. Temel Sağlık Hizmetler Genel Müdürlüğü. Bulaşıcı hastalıkların bildirim sistemi yönergesi; 24.02.2004/1534. https://hsgm.saglik.gov.tr/dosya/mevzuat/yonergeler/bulasicibildirimyonerge.pdf Erişim tarihi:20.12.2018
6. T.C. Sağlık Bakanlığı. Bulaşıcı hastalıkların ihbar ve bildirim sistemi genelgesi; 2015/18. https://hsgm.saglik.gov.tr/dosya/mevzuat/genelge/2015_18.pdf Erişim tarihi: 20.12.2018
7. Türkiye Halk Sağlığı Uzmanları Derneği. Türkiye sağlık raporu 2012. http://halksagligiokulu.org/anasayfa/components/com_booklibrary/ebooks/TURKIYE%20SAGLIK%20RAPORU_HASUDER_2012.pdf Erişim tarihi: 20.12.2018
8. Bulaşıcı hastalıklar sürveyans ve kontrol esasları yönetmeliğinde değişiklik yapılmasına dair yönetmelik. 02.04.2011/27893 http://www.resmigazete.gov.tr/main.aspx?home=http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/04/20110402.htm&main=http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/04/20110402.htm Erişim tarihi:20.12.2018
9. The top 10 causes of death. 24.05.2018 https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death Erişim tarihi: 20.12.2018
10. Doyle TJ, Glynn MK, Groseclose SL. Completeness of notifiable infectious disease reporting in the United States: An analytical literature review. Am J Epidemiol. 2002;155:866-74. https://doi.org/10.1093/aje/155.9.866
11. Uçku R, İBRHİM İE. Bir Üniversite Hastanesi Bildirimi Zorunlu Bulaşıcı Hastalık Bildirimlerinin Değerlendirilmesi (2005-2008). 2012 DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2012;26(1):1-7.
12. Öztop A, Ünsal İ, Özgüven S, Köse İ, Çakmak R. 1999-2002 yılları arasında Kahramanlar Verem Savaş Dispanseri'ne yapılan tüberkülozlu hasta bildirimlerinin değerlendirilmesi. Toraks Dergisi. 2005;6(3):243-50.
13. Durusoy R, Karababa AO. Sağlık Bakanlığı Eğitim Hastaneleri Bulaşıcı Hastalıkları daha Yüksek Oranda Bildiriyor. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi. 2010;67(1):1-12.
14. Şahin TK, Kara F. Bildirimi zorunlu bulaşıcı hastalıkların Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nden bildirim durumu. VI. Ulusal Halk Sağlığı Günleri: Türkiye'de 2000'e Doğru Bulaşıcı Hastalıklar Sorunu. Malatya 1999.
15. Keskinler ÜD. Erzurum İl Sağlık Müdürlüğü Kayıtlarında Yer Alan Bildirimi Zorunlu Bulaşıcı Hastalıkların Değerlendirilmesi. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2003;10:77-81.
16. Kurugöl Z. Su Çiçeği Aşısı Ülkemiz Rutin Aşı Takvimine Alınmalı mı? Klinik Gelişim. 2012;25:32-5.
17. Gülcü S, Arslan S. Çocuklarda Aşı Uygulamaları : Güncel Bir Gözden Geçirme. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2018;8(1):34-43.
18. Durusoy R, Kantar M. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Bulaşıcı Hastalık Bildirimlerini Geliştirmek İçin Laboratuvar Tanılarının Kullanımı ve Bulaşıcı Hastalıklar Bildirim Komitesinin Rolü. Ege Tıp Dergisi. 2009;48:109-18.
19. Korkmaz M, Uysal C. ve ark. Bir Üniversite Hastanesi'nde Bildirimi Zorunlu Bulaşıcı Hastalık Bildirimleri ile İlgili Hekimlerin Bilgi Düzeyleri. Dicle Tıp Dergisi. 2015;42(4):427-31.

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2019;9(3):229-234
doi:10.5222/buchd.2019.02997

Özgün Araştırma / *Research Article*

# Çocukluk Çağı Transvers Miyelitli 17 Olgunun Klinik, Tedavi ve Prognoz Açısından Değerlendirilmesi

**Murat Turhan**
**Faruk İncecik**
**Mihriban Özlem Hergüner**
**Dinçer Yıldızdaş**
**Şakir Altunbaşak**

# *Evaluation of 17 Patients with Transverse Myelitis in Terms of Clinical, Treatment and Prognosis*

**ÖZ**

***Amaç:*** *Bu çalışmada, akut transvers miyelit tanısıyla takip ve tedavi edilen hastaların klinik bulgularının, tedavi şekillerinin ve prognozu etkileyen faktörlerin tanımlanması amaçlanmıştır.*
***Gereç:*** *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları servislerinde 2006-2016 yılları arasında akut transvers miyelit tanısıyla takip ve tedavi edilen toplam 17 hasta değerlendirildi.*
***Bulgular:*** *Hastaların 9'u (%52,9) erkek, 8'i (%47,1) kız ve yaş ortalamaları 9,24±4,16 yıl idi. Olguların başvuruda gözlenen yakınmaları; 16 (%94,1) hastada güçsüzlük ve 1 hastada (%5,9) ayaklarda uyuşma idi. On yedi hastanın, 12'sinde (%70,6) geçirilmiş enfeksiyon öyküsü mevcuttu. Bunların 7'si (%58,3) üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) ve 5'i (%41,7) gastrointestinal sistem enfeksiyonu idi. Cinsiyet, geçirilmiş enfeksiyon öyküsü, enfeksiyon tipi, kranial sinir tutulumu, otonom semptom varlığı ve tedavi şekli prognozda etkisiz faktörlerdi. Hastalarının yoğun bakımda kalış süresi 4,47±6,79 gün, hastanede toplam kalış süresi 17,59±12,01 gün idi. Solunum desteği gereksiniminin, yoğun bakımda ve hastanede toplam kalış süresini arttırdığı görüldü.*
***Sonuç:*** *Prognoz, çocukluk çağı ATM olgularında genelde iyidir. Çalışmamızda, prognoz üzerine etkili bir faktör saptamadık. Prognostik faktörlerin belirlenmesine yönelik geniş araştırmalara gereksinim vardır.*

***Anahtar kelimeler:*** *Akut transvers miyelit, klinik bulgular, çocuk*

**ABSTRACT**

***Objective:*** *In this study, it was aimed to identify the clinical findings, treatment modalities and factors affecting the prognosis of patients who were followed up and treated with the diagnosis of transverse myelitis.*
***Methods:*** *A total of 17 patients diagnosed and treated with the diagnosis of acute transverse myelitis between 2006 and 2016 were evaluated in Child Health and Diseases Services.*
***Results:*** *Nine (52.9%) patients were boys, 8 (47.1%) were girls and the mean age was 9.24±4.16 years. The complaints of the cases observed at admission were weakness in16 (94.1%) and numbness in the feet in 1 (5.9%) patient Twelve (70.6%) patients had a history of infection. Upper respiratory tract infections and gastrointestinal system infections were found in 7 (58.3%) and 5 (41.7%) cases,respectively. Gender, history of infection, type of infection, cranial nerve involvement, presence of autonomic symptoms, and treatment modality were not effective factors on prognosis. The duration of hospitalisation in intensive care unit (ICU) was 4.47±6.79 days and the total length of hospital stay was 17.59±12.01 days. It was seen that the need for respiratory support increased the total length of stay in intensive care unit and hospital.*
***Conclusion:*** *Prognosis is generally good in childhood with acute transverse myelitis cases. We have not found an effective factor on prognosis in our study. There is a need for extensive research to determine prognostic factors.*

***Keywords:*** *Acute transverse myelitis, clinical findings, child*

**Alındığı tarih:** 31.08.2018
**Kabul tarihi:** 26.08.2019
**Online Yayın tarihi:** 06.12.2019

**Faruk İncecik**
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı
Adana - Türkiye
fincecik@yahoo.com
**ORCİD:** 0000-0003-1901-910X

**M. Turhan** 0000-0003-3916-0944
**M. Ö. Hergüner** 0000-0002-2810-5539
**Ş. Altunbaşak** 0000-0002-0779-3272
*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi*
*Çocuk Nöroloji Bilim Dalı*
*Adana, Türkiye*

**D. Yıldızdaş** 0000-0003-0739-5108
*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi*
*Pediatrik Yoğun Bakım Bilim Dalı*
*Adana, 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

Akut transvers miyelit (ATM), spinal kordun lokal inflamasyon sonucu gelişen demiyelinizasyon ve nöronal hasar sonrası motor, duyusal ve otonomik disfonksiyon ile karakterize bir hastalıktır. ATM oldukça nadir görülen bir durumdur ve görülme sıklığı her yıl 1.3-4.6/1.000.000 arasındadır [1]. Semptomlar genellikle saatler veya haftalar içerisinde ilerleme gösterir. En sık etkilenen bölge spinal kordun torasik kısmıdır.

Hastaların bir kısmında miyelopati tablosundan önce grip benzeri bulguların geliştiği bilinmektedir. Ayrıca hastalarda en sık görülen yakınmalar bel ağrısı, alt ekstremitelerde parestezi, mesane semptomları ve seviye veren duyu kusurudur [2].

ATM etiyolojisinde birçok neden rol oynar, ancak en sık görülen idiopatik ATM'dir. Patogenezi açıklamak için hücresel otoimmün yanıt, spinal kordun direkt viral invazyonu ve otoimmün vaskülit olarak 3 hipotez öne sürülmüştür [3]. Literatürde çocukluk çağı ATM olgularının değerlendirildiği çalışmalar sınırlı sayıdadır [4,5]. Bu çalışmada, ATM olgularının demografik, klinik özellikleri, tedavi ve prognoz sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya 2006-2016 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk servislerinde, ATM tanısı konulan, yatırılarak takip ve tedavisi yapılan 17 hasta alındı. Hastaların dosyaları incelenerek, her hasta için ayrı değerlendirme formu dolduruldu. Çalışma için, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı.

Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru yakınmaları, başvuru sırasındaki muayene bulguları, geçirilmiş enfeksiyon öyküsü, enfeksiyon tipi, mevsimsel dağılımı, kranial sinir tutulumu, otonomik semptomların varlığı, güç kaybının derecesi, solunum desteği gereksiniminin varlığı, spinal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları, yoğun bakımda ve servislerde yatış süreleri, tedavi protokolleri ile taburculuk ve taburculuktan iki ay sonraki klinik durumları ve muayene bulguları retrospektif olarak incelendi. Prognozu etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi açısından hastalar, taburculuktan iki ay sonraki kontrollerindeki muayene bulgularına göre iki gruba ayrıldı.

Grup 1 (G1): -Hiç bir bulgusu olmayan

-Minör bulguları olan (Nöropati açısından minör semptom ve bulgular var ama el hareketleri korunmuştur. Hasta koşabilir.)

Grup 2 (G2): -Desteksiz yürüyen

-Destekle yürüyen

-Yatağa bağımlı

-Solunum desteğine gereksinimi olan

-Ölüm

Çukurova Üniversitesi Biyoistatistik bölümü tarafından değerlendirilen verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında ki-kare test istatistiği kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümlerin iki grup arasında karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Aynı bireyler üzerinde farklı zamanlarda yapılan sayısal ölçümlerinin zaman içindeki değişimini karşılaştırmada tekrarlı ölçümler analizi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 17 ATM hastasının 9'u erkek (%52,9), 8'i kız (%47,1) idi ve yaş ortalaması 9,24±4,16 yıl olarak bulundu. Hastaların başvuru bulguları 16 (%94,1) hastada ekstremite güçsüzlüğü ve 1 hastada (%5,9) ayaklarda uyuşma idi. Güçsüzlük 11 hastada (%64,7) simetrik ve 6 hastada ise (%35,3) asimetrikti. Hastaların 6 (%35,3)'sında hem alt hem üst ekstremite tutulumu var iken, 11 (%64,7)'inde yalnızca alt ekstremite tutulumu mevcuttu. Hastaların hiçbirinde kranial sinir tutulumu yoktu. Solunum desteğine gereksinim duyan hasta sayısı 2 (%11,8) idi. On yedi hastanın 9 (%2,9)'unda otonomik semptom geliştiği saptandı. Hastaların 7 (%77,8)'si idrar retansiyonu, 1 (%11,1)'i tansiyon değişikliği ve 1 (%11,1)'inde aritmiydi. On yedi hastanın, 12 (%70,6)'sinde geçirilmiş

**Tablo 1. ATM'li hastalara ait dermografik bulgular.**

| Parametreler | (n=17) % |
|---|---|
| **Cinsiyet** | |
| Erkek/Kız | 9 (%52.9) / 8 (%47.1) |
| **Yaş Ortalaması** | |
| Yıl | 9.24±4.16 yıl |
| **Geçirilmiş Enfeksiyon Öyküsü** | |
| Var | 12 (%70.6) |
| Yok | 5 (%29.4) |
| **Enfeksiyon Tipi** | |
| Üsye | 7 (%41,2) |
| Gastroenterit | 5 (%29.4) |
| **Mevsim Dağılımı** | |
| İlkbahar | 4 (%23.5) |
| Yaz | 7 (%41.2) |
| Sonbahar | 4 (%23.5) |
| Kış | 2 (%11.8) |
| **Başvuru Semptomları** | |
| Extremite Güçsüzlüğü | 16 (%94.1) |
| Ayaklarda Uyuşma | 1 (%5.9) |
| **Güç Kaybı Şekli** | |
| Simetrik | 11 (%64.7) |
| Asimetrik | 6 (%35.3) |
| **Güç Kaybı Bölgesi** | |
| Yalnızca Alt | 11 (%64.7) |
| Alt ve Üst | 6 (%35.3) |
| **Solunum Desteği Gereksinimi** | |
| Var | 2 (%11.8) |
| Yok | 15 (%88.2) |
| **Otonomik Semptom Varlığı** | |
| Var | 9 (%52.9) |
| Yok | 8 (%47.1) |
| **Hastanede Kalış Süresi** | |
| Yoğun Bakım | 4.47±6.79 |
| Toplam | 17.59±12.01 |

*ATM: akut transvers miyelit, ÜSYE: üst solunum yolu enfeksiyonu*

enfeksiyon öyküsü mevcuttu. Hastaların 7 (%58,3)'sinde üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) ve 5 (%41,7)'inde gastrointestinal sistem enfeksiyonu öyküsü vardı. Hastaların mevsimlere göre dağılımına bakıldığında, 4 hasta (%23,5) ilkbahar, 7 hasta (%41,2) yaz, 4 hasta (%23,5) sonbahar ve 2 hasta (%11,8) ise kış mevsiminde başvurmuştu. Hastalara ait genel bilgiler Tablo 1'de verilmiştir. On yedi hastanın, 12 (%70,6)'sine yalnızca kortikosteroid tedavisi, 5 (%29,4)'ine ise kortikosteroid ve plazmaferez tedavisi birlikte uygulandı. Olguların tümüne 20 mg/kg/gün (maksimum 1.000 mg-) 5 gün süre ile intravenöz metil prednizolon tedavisi uygulandı. Yarar görmeyen 5 hastaya kortikosteroid tedavisi sonrası plazmaferez tedavisi uygulandı.

Hastaların, yoğun bakımda kalış süresi 4,47±6,79 gün iken, hastanede kalış süreleri 17,59±12,01 gün olarak bulundu. Hastaların, 11 (%64,7)'i G1 grubunda yer alırken, 6 (%35,3) hastada G2 grubunda idi. ATM hastalarının, 11 (%64,7)'i 10 yaşından küçüktü. Bu hastaları 7 (%63,6)'si G1 grubunda yer alırken, 4 (%36,4)'ü G2 grubunda yer aldı. On yaşından büyük 6 hastanın 4 (%66,7)'ü G1 grubunda yer alırken, 2 (%33,3)'si G2 grubunda yer aldı.

Hastalar prognoz açısından değerlendirildiğinde, cinsiyet, yaş, geçirilmiş enfeksiyon varlığı, enfeksiyon tipi, mevsimlere göre dağılım, kranial sinir tutulumu, otonom semptom varlığı, solunum desteği gereksinimi ve tedavi şeklinin prognoz üzerine istastistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmadı. Prognoz üzerine etkili faktörler Tablo 2'de verilmiştir. ATM hastalarında, solunum desteği gereksiniminin yoğun bakımda ve hastanede toplam kalış süresini arttırdığı görüldü. Tablo 3'te yoğun bakımda ve hastanede kalış süresini etkileyen faktörler yer almaktadır.

## TARTIŞMA

ATM yetişkinlerde daha sık görülürken, olguların %20'sini çocuklar oluşturmaktadır. Erkek, kız oranı, 1.1-1.6/1'dir ve etnik köken açısından prevalans farkı yoktur [6,7]. Pidcock ve ark. [8] 47 TM hastasını içeren çalışmada, E/K oranı 1.04/1 olarak bulunurken, Suthar ve ark. [5] ise 36 TM hastası içeren çalışmada, E/K oranı, 1.4/1 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise, E/K oranı, 1.13/1 idi. Canbolat ve ark. [9], 8 ATM hastasını içeren çalışmada yaş ortalaması [9], Defresne ve ark. [10] ise yaş ortalamasını 8 yaş olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda, yaş ortalaması 9 olup, önceki çalışmalarla benzerdi.

Çoğu hastanın öyküsünde aşılanma veya viral

**Tablo 2. ATM'li hastalarda prognoz üzerine etkili faktörler.**

| Parametreler | G1 (n=11) % | G2 (n=6) % | Toplam (n=17) | p |
|---|---|---|---|---|
| **Cinsiyet** | | | | |
| Kız | 5 (%62.5) | 3 (%37.5) | 8 | 0.752 |
| Erkek | 6 (%66.7) | 3 (%33.3) | 9 | |
| **Yaş grubu** | | | | |
| < 10 yaş | 7 (%63.6) | 4 (%36.4) | 11 | 0.999 |
| ≥ 10 yaş | 4 (%66.7) | 2 (%33.3) | 6 | |
| **Geçirilmiş Enfeksiyon Öyküsü** | | | | |
| Var | 9 (%75.0) | 3 (%25.0) | 12 | 0.169 |
| Yok | 2 (%40.0) | 3 (%60.0) | 5 | |
| **Enfeksiyon Tipi** | | | | |
| Üsye | 5 (%71.4) | 2 (%28.6) | 7 | 0.370 |
| Gastroenterit | 4 (%80.0) | 1 (%20.0) | 5 | |
| **Mevsim Dağılımı** | | | | |
| İlkbahar | 4 (%100) | 0 (%0) | 4 | 0.164 |
| Yaz | 3 (%42.9) | 4 (%57.1) | 7 | |
| Sonbahar | 2 (%50.0) | 2 (%50.0) | 4 | |
| Kış | 2 (%100) | 0 (%0) | 2 | |
| **Kranial Sinir Tutulumu** | | | | |
| Var | 0 (%0) | 0 (%0) | 0 | 0.288 |
| Yok | 11 (%64.7) | 6 (%35.3) | 17 | |
| **Otonomik Semptom** | | | | |
| Var | 5 (%55.6) | 4 (%44.4) | 9 | 0.403 |
| Yok | 6 (%75.0) | 2 (%25.0) | 8 | |
| **Solunum Desteği Gereksinimi** | | | | |
| Var | 1 (%50.0) | 1 (%50.0) | 2 | 0.999 |
| Yok | 10 (%66.7) | 5 (%33.3) | 15 | |
| **Tedavi Şekli** | | | | |
| KS | 8 (%66.7) | 4 (%33.3) | 12 | 0.466 |
| KS+Plazmaferez | 3 (%60.0) | 2 (%40.0) | 5 | |

**Tablo 3. Yoğun bakımda ve hastanede kalış süresini etkileyen faktörler.**

| Parametreler | Yoğun bakım (Gün) | Hastane Toplam (Gün) | pYB | pHastane |
|---|---|---|---|---|
| **Geçirilmiş Enfeksiyon Öyküsü** | | | | |
| Yok | 3.92±5.91 | 15.08±5.33 | 0.799 | 0.799 |
| Var | 5.80±9.23 | 23.60±20.86 | | |
| **Yaş Gurubu** | | | | |
| <10 yaş | 3.0±6.5 | 15.0±14.15 | 0591 | 0.884 |
| ≥10 yaş | 1.5±7.91 | 13.5±7.39 | | |
| **Otonomik Semptom Varlığı** | | | | |
| Yok | 0.87±1.35 | 12.50±2.97 | 0,073 | 0.312 |
| Var | 5.71±7.63 | 22.43±17.53 | | |
| **Solunum Desteği Gereksinimi** | | | | |
| Yok | 2.27±2.89 | 14.47±5.47 | 0.015 | 0.029 |
| Var | 21.0±1.41 | 41.0±25.4 | | |
| **Tedavi Şekli** | | | | |
| KS | 3.87±2.21 | 15.83±7.43 | 0.122 | 0,087 |
| KS + Plazmaferez | 6.80±7.85 | 20,60±5.68 | | |

*KS: kortikosteroid, YB: yoğun bakım*

infeksiyon öyküsü mevcuttur [1]. Canbolat ve ark. [9] 8 ATM hastasının %70'inde geçirilmiş enfeksiyon öyküsü olduğunu bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada ise, Defresne ve ark. [10] 24 olgunun, 14 (%58,3)'ünde geçirilmiş enfeksiyon öyküsü olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olmadığını saptamışlardır. Çalışmamızda, 17 hastanın 12 (%70,6)'sinde geçirilmiş enfeksiyon öyküsü mevcuttu. Bu hastaların 5'i gastroenterit, 7'si solunum yolu enfeksiyonu idi ve geçirilen enfeksiyonun prognoz üzerine etkisi saptanmadı. Hastalık öncesinde geçirilen enfeksiyonların mevsimsel dalgalanmalar gösterdiği bildirilmiştir [1,11]. Berman ve ark. [11] 57 ATM hastasından oluşan çalışmasında, olguların 15 (%26,3)'i ilkbahar, 16 (%28,1)'sı yaz, 9 (%15,8)'u sonbahar ve 17 (%29,8)'si kış aylarında görüldüğü belirtilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını bildirmişledir. Çalışmamızda ise, hastaların 4 (%23,5)'ü ilkbahar, 7 (%41,2)'si yaz, 4 (%23,5)'ü sonbahar ve 2 (%11,8)'si kış aylarında başvurmuştu ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

ATM'de duyu kaybı veya uyuşma, güçsüzlük, üriner disfonksiyon ve ağrı gibi genel semptomlar, çocukların %75 ile %91'inde bildirilmiştir [8]. Ekstremitelerdeki güçsüzlük ve spastisiteyi takiben, hızla ilerleyen parapareziyi motor semptomlar izler. Çoğu hastada duyu kusuru vardır. Tipik duyusal semptomlar, ağrı, disestezi ve parestezidir. Suthar ve ark. [5] 36 hastanın 21 (%58,3)'inde akut başlangıçlı paraparezi, 14 (%38,9)'ünde kuadriparezi ve 1 (%2,7)'inde ise sol üst ekstremitede parezi saptamışlardır. Pidcock ve ark. [8] 47 hastanın 23 (%48,9)'ünde yanma, karıncalanma gibi duysal yakınmalar ve 27 (%57,4)'sinde ise uyuşma hissi gözlemlemiştir. Çalışmamızda, 17 hastanın 16 (%94,1)'sının başvuru semptomu alt ekstremitelerde güçsüzlük iken, 1 (%5,9) hastada ise ekstremitede ağrı yakınması mevcuttu. On yedi hastanın, hiçbirinde kranial sinir tutlumu görülmedi ve hastalarının 9 (%52,9)'unda otonomik semptom mevcuttu. Otonomik semptom varlığının prognoza etkisi saptanmadı.

ATM'in, standart ampirik tedavisi yüksek doz kortikosteriod tedavisidir [1,12,13]. Birçok çalışma, ATM tedavisinde kortikosteroidlerin yeterli ve güvenli olduğunu göstermiştir. Retrospektif bir çalışmada, steroid tedavisi alan TM'li hastaların, steroid almayan hastalarla karşılaştırıldığında, steroid tedavisi alan hastalarda, daha iyi kısa ve uzun vadeli sonuçlar alındığını gösterilmiştir [1]. Pidcock ve ark. [8] 18 yaş altı toplam 47 hastanın 32 (%70)'sine intravenöz steroid, 15 (%33)'ine intravenöz immünglobulin, 13 (%28)'üne oral steroid ve 7 (%15)'sine plazmaferez tedavisi uygulamışlar. Daha önceki çalışmaların aksine, oral steroidlerle yapılan tedavinin, hareketlilik artışında daha iyi sonuçlar ile ilişkili olduğu belirtilmiş ve tedaviye başlama süresinin kısa olması iyi prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Benzer şekilde Suthar ve ark. [5] tarafından yapılan çalışmada, ciddi kas güçsüzlüğü, mekanik ventilasyon gereksinimi, sipinal şok varlığı ve tanı ile tedaviye başlama arasındaki gecikme kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda, 17 hastanın 12 (%70,6)'sine metil prednizolon, 5 (%29,4)'ine metil prednizolon ve plazmaferez tedavisi uygulandı. Bu tedavi seçeneklerinin prognoza etkisi açısından anlamlı fark saptanmadı.

Çocukluk çağında görülen ATM'de, prognozu etkileyen faktörler halen tam olarak bilinmemektedir. Chen ve ark. [14] yaptığı 39 TM hastasında kısa bir sürede maksimum defisit gelişimi, nörolojik bozukluğun uzun sürmesi, tedavi başlangıç zamanı, artan beyin omurilik sıvısı protein seviyeleri ve ikincil enfeksiyonu kötü prognoz kriterleri olarak bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada, Chai ve ark. [15] plato fazının 10 günden uzun olan hastalarda prognozun kötü olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca, kötü prognostik faktörler arasında flask paraparezi, solunum yetmezliği, küçük yaş (<6 ay), akut başlangıç, tam parapleji, tedavi başlama zamanı ve spinal şok da yer almaktadır [16-18]. Çalışmamızda, cinsiyet, yaş, geçirilmiş enfeksiyon varlığı, mevsim, kranial sinir tutulumu, otonomik semptom varlığı, solunum desteği gereksinimi ve tedavi şeklinin prognozu etkilemediğini saptadık. Tedavi başlangıç zamanı ve spinal şok faktörlerinin prognoz üzerine etkisini incelemedik. Ancak ATM'li hastalarda, yoğun bakım ve hastanede kalış süresini etkileyen faktörler incelendiğinde, yaşın 10'dan küçük olmasının ve solunum desteği ihtiyacının olmasının hastanede kalış süresini uzattığını saptadık. Literatürde ATM'li hastaların yoğun bakım ve hastanede kalış sürelerini etkileyen faktörleri inceleyen

çalışmaya rastlamadık.

Sonuç olarak, çocukluk çağı ATM olgularında genelde prognoz iyidir. Ancak, uygulanan tedavilere rağmen, ATM morbiditesi yüksek seyretmektedir. Prognozu olumsuz etkileyen faktörlerin saptanması, erken tanı ve tedavinin yanı sıra hayat kalitesini artırmak için de önem göstermektedir.

**Etik Kurul Onayı:** T.C. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınmıştır (13/01/2017-60).
**Çıkar Çatışması:** Yok.
**Finansal Destek:** Yok.
**Hasta Onamı:** Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı.

**Ethics Committee Approval:** T. C. Cukurova University Medical Faculty Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee approval was obtained (13/01 / 2017-60).
**Conflict of Interest:** None.
**Funding:** None.
**Informed Consent:** Informed consent was received from all patients.

## KAYNAKLAR

1. Defresne P, Meyer L, Tardieu M, Scalais E, Nuttin C, De Bont B, et al. Efficacy of high dose steroid therapy in children with severe acute transverse myelitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001;1:272-4. https://doi.org/10.1136/jnnp.71.2.272
2. Awad A, Stüve O. Idiopathic transverse myelitis and neuromyelitis optica: clinical profiles, pathophysiology and therapeutic choices. Curr Neuropharmacol. 2011;9:417-28. https://doi.org/10.2174/157015911796557948
3. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. Transverse Myelitis Consortium Working Group. Neurology. 2002;59:499-505. https://doi.org/10.1212/WNL.59.4.499
4. Thomas T, Branson HM, Verhey LH, Shroff M, Stephens D, Magalhaes S, et al. The demographic, clinical, and magnetic resonance imaging (MRI) features of transverse myelitis in children. J Child Neurol. 2012;27:11-21. https://doi.org/10.1177/0883073811420495
5. Suthar R, Sankhyan N, Sahu JK, Khandelwal NK, Singhi S, Singhi P. Acute transverse myelitis in childhood: A single centre experience from North India. Eur J Paediatr Neurol. 2016;20:352-60. https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.01.013
6. Gökben S. Transvers Miyelit. Güncel Pediatri Dergisi. 2008;6:107-8.
7. Paine RS, Byers RK. Transverse myelopathy in childhood. AMA Am J Dis Child. 1953;85:151. https://doi.org/10.1001/archpedi.1953.02050070160004
8. Pidcock FS, Krishnan C, Crawford TO, Salorio CF, Trovato M, Kerr DA. Acute transverse myelitis in childhood: center-based analysis of 47 cases. Neurology. 2007;68:1474-80. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000260609.11357.6f
9. Canpolat M, Gümüş H, Per H, Poyrazoğlu HG, Yıkılmaz A, Çoşkun A, et al. Çocukluk çağı akut transvers myelit olgularında uzun süreli izlem, tedavi ve prognoz. J Clin Anal Med. 2014;5:294-9.
10. Defresne P, Hollenberg H, Husson B, Tabarki B, Landrieu P, Huault G, et al. Acute transverse myelitis in children: clinical course and prognostic factors. J Child Neurol. 2003;18:401-6. https://doi.org/10.1177/08830738030180060601
11. Berman M, Feldman S, Alter M, Zilber N, Kahana E. Acute transverse myelitis: incidence and etiologic considerations. Neurology. 1981;31:966. https://doi.org/10.1212/WNL.31.8.966
12. Scott TF, Frohman EM, De Seze J, Gronseth GS, Weinshenker BG. Evidence-based guideline: clinical evaluation and treatment of transverse myelitis: report of the therapeutics and Technology assessment Subcommittee of the American Academy of neurology. Neurology. 2011;77:2128-34. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31823dc535
13. Greenberg BM. Treatment of acute transverse myelitis and its early complications. Continuum (Minneap Minn). 2011;17:733. https://doi.org/10.1212/01.CON.0000403792.36161.f5
14. Chen L, Li J, Guo Z, Liao S, Jiang L. Prognostic indicators of acute transverse myelitis in 39 children. Pediatr Neurol. 2013;49:397-400. https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.022
15. Cai Jialin, Wu Jie, Bao Kerong. Clinical features and prognostic factors of acute transverse myelitis in children. Chin J Pract Pediatr. 2005;20:35-7.
16. Ropper AH, Poskanzer DC. The prognosis of acute and subacute transverse myelopathy based on early signs and symptoms. Ann Neurol. 1978;4:51-9. https://doi.org/10.1002/ana.410040110
17. Yiu EM, Kornberg AJ, Ryan MM, Coleman LT, Mackay MT. Acute transverse myelitis and acute disseminated encephalomyelitis in childhood: spectrum or separate entities? J Child Neurol. 2009;24:287-96. https://doi.org/10.1177/0883073808323522
18. de Seze J, Lanctin C, Lebrun C, Malikova I, Papeix C, Wiertlewski S, et al. Idiopathic acute transverse myelitis: application of the recent diagnostic criteria. Neurology. 2005;65:1950-3. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000188896.48308.26

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2019;9(3):235-238
doi:10.5222/buchd.2019.87699

Özgün Araştırma / *Research Article*

# Kuduz Riskli Temas Nedeniyle Başvuran Çocuk Olguların Geriye Dönük Değerlendirilmesi

# *A Retrospective Evaluation of Children with Rabies-Suspected Animal Contact*

**Elif Böncüoğlu**
**Elif Kıymet**
**İlknur Çağlar**
**Ferhat Zora**
**Hurşit Apa**
**Nuri Bayram**
**İlker Devrim**

**ÖZ**

***Amaç:*** *Bu çalışmanın amacı, merkezimize başvuran kuduz riskli temas olgularını değerlendirerek risk gruplarını ve yıl içinde temas riskinin yüksek olduğu dönemleri belirlemektir.*
***Yöntem:*** *Bu retrospektif çalışma, Aralık 2017-Aralık 2018 arasında Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesinde yapıldı. Kuduz riskli temas nedeniyle Acil Servise başvuran tüm çocuk olgular incelendi.*
***Bulgular:*** *Toplam 224 olgu incelendi. Bunların 140'ı (% 62,5) erkek, 84'ü (% 37,5) kızdı. Hastaların ortalama yaşı 7,4±4,7 idi ve hastaların %50,9'u yedi yaşından büyüktü. Çalışma süresi içinde, riskli temasların %97,7'si evcil hayvanlardan kaynaklanmaktaydı. (köpek ve kedi sırasıyla %45,9 ve %35,2). Kuduz riskli temas nedeniyle başvuruların çoğu Nisan (32 olgu, %14,3) ve Haziran ayında (28 olgu, % 12,5) idi.*
***Sonuç:*** *Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre kuduz riskli temas olguları 15 yaş altında daha sık görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde genellikle yabani hayvan kuduzu, ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde ise evcil hayvan, özellikle de köpek kuduzu daha çok görülmektedir. Kuduz, ülkemiz gibi endemik bölgelerde halen bir halk sağlığı sorunudur. Bu nedenle temas açısından riskli dönemlerin ve gruplarının belirlenerek gerekli önlemlerin alınmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz.*

***Anahtar kelimeler:*** *Kuduz, çocuk, hayvan ısırığı*

**ABSTRACT**

***Objective:*** *The aim of the study was to evaluate cases with rabies-suspected animal contact (RSAC) admitted to our center and determine the high-risk groups and the high-risk periods for contact during the year.*
***Method:*** *This retrospective study was carried out at Dr. Behçet Uz Children's Hospital between December 2017 and December 2018. All children who were admited to the emergency service due to RSAC were reviewed.*
***Results:*** *A total of 224 cases including 140 (62.5%) male and 84 (37.5%) female patients were analyzed. The mean age of the patients was 7.4±4.7 years, and 50.9% of the patients were older than seven years. During the study period, 97.7% of the RSAC originated from domestic animals (dogs and cats constituted 45.9% and 35.2% of the cases, respectively). Most of the admissions due to RSACs occurred in April (32 cases, 14.3%) and in June (28 cases, 12.5%).*
***Conclusion:*** *According to World Health Organization data, cases with RSAC are seen more frequently under 15 years of age. While in developed countries, wild animal rabies are more common; and in developing countries such as Turkey domestic animal rabies (especially caused by dogs) is seen more frequently. Rabies is still a public health problem in endemic areas such as our country. For this reason, we consider that it is important to determine the risky periods and groups of contact and to take the necessary precautions.*

***Keywords:*** *Rabies, child, animal bite*

**Alındığı tarih:** 14.4.2019
**Kabul tarihi:** 21.7.2019
**Online Yayın tarihi:** 06.12.2019

**Elif Böncüoğlu**
S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İzmir - Türkiye
dr_ebos@hotmail.com
**ORCİD:** 0000-0002-3521-0484

**E. Kıymet** 0000-0002-7251-070X
**İ. Çağlar** 0000-0003-3508-3531
**F. Zora** 0000-0003-1907-2947
**H. Apa** 0000-0002-0601-4679
**N. Bayram** 0000-0003-1802-2518
**İ. Devrim** 0000-0002-6053-8027
*S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 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

Kuduz dünya çapında 150'den fazla ülkede görülen, aşıyla önlenebilir viral bir hastalıktır ve her yıl 59,000 kişi kuduz nedeniyle ölmektedir [1,2]. Bu ölümlerin çoğu temas sonrası profilaksiye ulaşımın zor olduğu Afrika ve Asya ülkelerinde görülmektedir [3]. Tüm olguların %40'ını 15 yaş altı çocuklar oluşturmaktadır [4], bu nedenle riskli çocukların tanımlanması ve profilaksisi büyük önem taşımaktadır. Ülkemiz kuduz için endemik bölgelerdendir. Türkiye Halk Sağlığı verilerine göre 2017 yılında ülkemizde kuduz riskli temas sayısı 246,547, kuduz olgu sayısı ise 1'dir [5]. Gelişmiş ülkelerde genellikle yabani hayvan kuduzu, gelişmekte olan ülkelerde ise evcil hayvan kuduzu daha çok görülmektedir. Endemik bölgelerde kuduz geçişinden %99 oranında köpekler sorumlu tutulmaktadır [4]. Hastalık infekte hayvanın ısırmasıyla salgılarının deriden inoküle olması sonucu gelişir. Nadiren infekte mukoza, virüs inhalasyonu ve organ transplantasyonu yoluyla bulaştığı da bildirilmiştir [6].

Kuduz aşı ile korunulabilen bir hastalıktır ve profilaksi yapılmayan olgularda yüzde yüz fatal seyretmesi nedeni ile profilaksi uygulanması hayat kurtarıcıdır. Toplum sağlığı açısından kuduzdan korunmada hasta ve riskli hayvanların belirlenmesi önemli yer tutar. Temas sonrası profilakside en etkin yöntem en kısa sürede bol su ve sabun ile basınçlı yıkamadır [2,3,6]. İlk müdahaleden sonra temas sonrası profilaksi uygulanmalıdır. Profilakside uygulanması önerilen tüm tedavi ve korunma önlemleri halen kullanmakta olduğumuz 2014 Kuduz Saha Rehberi'nde belirtilmiştir.

Bu kesitsel tanımlayıcı çalışmada Ocak 2018 ile Aralık 2018 tarihleri arasında hastanemize başvuran ve kuduz profilakisi alan hastaların genel özellikleri ve risk grupları değerlendirilmiştir.

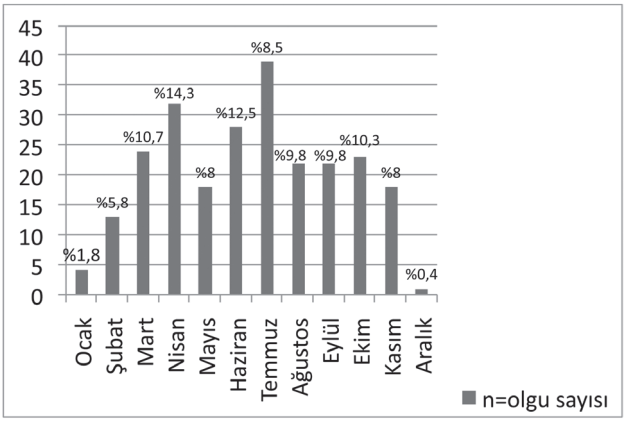
## GEREÇ ve YÖNTEM

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisine Ocak 2018-Aralık 2018 tarihleri arasında kuduz kuşkulu hayvan ısırığı ve profilaksi gereksinimi nedeniyle yapılan 315 başvuru retrospektif olarak incelendi. Hastalar T.C. Sağlık Bakanlığınca 2004 yılında yayımlanan Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi'nde geriye doğru taranarak tespit edildi. Hastalara ait veriler, hastane bilgi sistemi üzerinde bulunan hasta dosyalarından belirlendi. Üç yüz on beş başvurunun 91'inin, aynı olguların mükerrer başvuruları olduğu belirlendi ve değerlendirmeye alınmadı. Toplam 224 olgunun yaş, cinsiyet bilgileri ısıran hayvanın cinsi ve olayın gerçekleştiği mevsim kaydedildi. Veriler Microsoft Excel 2016 programına kaydedildi ve istatistiksel analizler SPSS 22.0 programında yapıldı.

## BULGULAR

Kuduz profilaksisi alan 224 olgunun 140'ı erkek (%62,5), 84'ü (%37,5) kızdı. Olguların en küçüğü 1 aylık, en büyüğü 17 yaşındaydı. Hastaların ortalama yaşı 7,4±4,7 yıl olarak hesaplandı. Hastaların %49,6'sı altı yaş ve altındayken, %50,4'ü yedi yaş ve daha büyüklerden oluşmaktaydı.

Acile başvuran ve bildirimi yapılan ısırıkların köpek (103 olgu, %46), kedi (79 olgu, %35,3) ve yarasa (1 olgu, %0,4) kaynaklı olduğu görüldü. Kırk bir olgunun (%18,3) hangi hayvan tarafından ısırıldığı bilgisine kayıtlardan ulaşılamadı. Isırılma nedeni ile başvuruların en sık Nisan (32 başvuru, %14,3) ve Haziranda (28 başvuru, %12,5) olduğu görülmüştür. Başvuruların aylara göre dağılımı Grafik 1'de gösterilmiştir.




**Grafik 1. Kuduz riskli temas olgularının aylara göre dağılımı.**

## TARTIŞMA

Dünya sağlık örgütü verilerine göre kuduz riskli temas olguları 15 yaş altında daha sık görülmektedir [2]. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da, 6-15 yaş arası çocuklarda hayvan ısırıklarına maruziyete daha küçük yaştaki çocuklara göre daha sık rastlanmıştır [7,8]. Çalışmamızda, 6 yaş ve altındaki olgular ile 7 yaş üzerindeki olguların oranı hemen hemen aynıydı. Hem dünya genelinde hem de Türkiye'de yapılan çalışmalarda erkeklerde kuduz riskli temas daha sık görülmektedir [13-16,18]. Bunun nedeni erkeklerin daha hareketli olup, dışarıda daha uzun süre vakit geçirmeleri olabilir.

Dünya genelinde kuduz riskli temasların en sık yaz aylarında görüldüğünü belirten çalışmalarla birlikte, kuduz riskli temas olgularının dağılımında mevsimsel bir farkın olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur [9-12]. Türkiye'de yapılan çok sayıda benzer çalışmada ise, olguların en çok yaz aylarında, en az kış aylarında görüldüğü belirtilmektedir [9-12,18]. Çalışmamızda da benzer şekilde kuduz riskli temas başvurularının en sık Nisan ayında olmak üzere ilkbahar aylarında, ikinci sıklıkta ise yaz aylarında yapıldığı görülmüştür. Kış mevsimi ise olguların en az görüldüğü mevsimdir. İlkbahar ve yaz aylarında çocukların dışarıda daha çok vakit geçirmeleri ve sokak hayvanlarıyla daha sık temas etmeleri nedeniyle olguların bu dönemlerde arttığını düşünmekteyiz.

Gelişmiş ülkelerde etkili kontrol programları ve aşılama ile birlikte evcil hayvan kuduzu büyük ölçüde elimine edilmiştir. Ancak ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde kuduz geçişinden halen köpekler başta olmak üzere evcil hayvanlar sorumlu tutulmaktadır [3,4]. Bizim çalışmamızda da, 1 olgu haricinde tüm olgular evcil hayvan ile temas olgularıydı. Literatürle uyumlu olarak köpek ile temas en sık başvuru nedeniydi.

Ülkemizde son yıllarda kuduz olguları azalmakla birlikte kuduz riskli temas olgularının sayısında istenilen azalma sağlanamamıştır [19]. Çalışmamıza göre, çocuklarda her yaş grubunda evcil hayvanlar ile kuduz bulaş riski mevcuttur. Bu risk özellikle ilkbahar ve yaz mevsiminde artmaktadır. Özellikle bu mevsimlerde aşılama çalışmalarına öncelik verilmesi, başıboş sokak hayvanlarının kontrolü ve topluma yönelik eğitimlerin düzenlenmesi kuduz riskli temas olgularının azalmasını sağlayabilir.

---

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma protokolü Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. (2019/314)

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu araştırmanın yazarları, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki hiçbir finansman kuruluşundan herhangi bir özel hibe almamıştır.

**Hasta Onamı:** Retrospektif olarak kayıtlar üzerinden tarandığı için hasta onamları almamıştır.

---

**Ethics Committee Approval:** The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of Dr. Behçet Uz Children's Hospital. (2019/314)

**Conflict of Interest:** No conflict of interest has been declared by the authors.

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

**Informed Consent:** Informed consent Did not received because it was reviewed retrospectively.

---

## KAYNAKLAR

1. Hampson K et al. Estimating the Global Burden of Endemic Canine Rabies. Trop Dis. 2015;9(5):e0003786. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003786
2. WHO fact sheet on rabies. Available at https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rabies, accessed December 2018.
3. WHO Expert Consultation on Rabies, third report: WHO Technical Series Report No. 1012, Geneva, 2018 (ISBN 978-92-4-121021-8)
4. WHO Weekly Epidemiological Record, No. 16, 2018, 93, 201-220. Available at http://www.who.int/wer
5. TC Sağlık Bakanlığı Kuduz İstatistik Verileri Güncelleme Tarihi:17 Temmuz 2018. Available at http://khgmsaglikhizmetleridb.saglik.gov.tr/TR,42969/kuduz-istatistik-verileri.html
6. Hanlon CA, Childs JE. Epidemiology. In: Jackson AC, ed. Rabies: Scientififc Basis of the Disease and Its Management. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier Academic Press. 2013: 61-122. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-396547-9.00003-1
7. Temiz H, Akkoç H. Evaluation of 809 cases applicated to a rabies vaccinationcenter of Diyarbakır Government Hospital. Dicle Tıp Dergisi. 2008;35:181-4.
8. Söğüt Ö, Sayhan MB, Gökdemir MT, Kara HP. Türkiye'nin

güneydoğusunda önlenebilir bir halk sağlığı sorunu: Kuduz riskli temas olguları JAEM. 2011;1:14-7. https://doi.org/10.5152/jaem.2011.004
9. Karadağ M, Çatak B, Baştürk S, Elmas Ş. Bursa Yıldırım ilçesinde kuduz riskli temas bildirimlerinin değerlendirilmesi. Türkiye Aile Hekimliği Dergisi. 2014;18(3):117-21. https://doi.org/10.15511/tahd.14.03117
10. Gündüz T, Elçioğlu Ö, Balcı Y. Beş yıllık süreçte köpek ve kedi ısırıklarının değerlendirilmesi: Eskişehir'den örnek bir çalışma. Ulusal Travma Acil Cerrahi Dergisi. 2011;17(2):133-40. https://doi.org/10.5505/tjtes.2011.86846
11. Akpınar O, Kapcı M, Duman A, Türkdogan KA. Evaluation of suspected rabies animal bites and comparison of vaccination protocols. Acta Medica. 2015;31:919-24.
12. Gülaçtı U, Üstün C, Gürger M, Şahan M, Satıcı Ö. Kuduz şüpheli temas vakalarının epidemiyolojisi ve kuduz profilaksisi uygulamasının değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences. 2012;32(3):759-65. https://doi.org/10.5336/medsci.2011-26796
13. Samanta M, Mondal R, Shah A, Hazra A, Ray S, Dhar G et al. Animal bites and rabies prophylaxis in rural children: Indian perspective. J Trop Pediatr. 2016;62:55-62. https://doi.org/10.1093/tropej/fmv072
14. Li GW, Chen QG, Qu ZY, Xia Y, Lam A, Zhang DM, et al. Epidemiological characteristics of human rabies in Henan province in China from 2005 to 2013. J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis. 2015;21(1):1-5. https://doi.org/10.1186/s40409-015-0034-7
15. Frangakis CE, Petridou E. Modelling risk factors for injuries from dog bites in Greece: a case-only design and analysis. Accid Anal Prev. 2003;35(3):435-8. https://doi.org/10.1016/S0001-4575(02)00015-5
16. Poorolajal J, Babaee I, Yoosefi R, Famoosh F. Animal bite and deficiencies in rabies post-exposure prophylaxis in Tehran, Iran. Archives of Iranian Medicine. 2015;18(12):822-6.
17. Gautret P, Le Roux S, Faucher B, Gaudart J, Brouqui P, Parola P. Epidemiology of urban dog-related injuries requiring rabies post-exposure prophylaxis in Marseille, France. Int J Infect Dis. 2013;17(3):164-7. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2012.09.011
18. Göktaş P, Ceran N, Karagül E, Çiçek G, Özyürek S. Kuduz aşı merkezine başvuran 11,017 olgunun değerlendirilmesi. Klimik Dergisi. 2002;15(1):12-5.
19. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kuduz Saha Rehberi, 2014. Available at: https://dosyaism.saglik.gov.tr/Eklenti/21615,kuduz-saha-rehberipdf.pdf?0

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2019;9(3):239-244
doi:10.5222/buchd.2019.75436

Özgün Araştırma / *Research Article*

# Cytomegalovirus Disease in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Case Series Study

## *Akut Lenfoblastik Lösemili Çocuklarda Sitomegalovirüs Hastalığı: Olgu Serisi*

**İlknur Çağlar**
**İlker Devrim**
**Özgür Cartı**
**Mine Düzgöl**
**Ahu Kara Aksay**
**Bengü Demirağ**
**Salih Gözmen**
**Yılmaz Ay**
**Tuba Hilkay Karapınar**
**Nuri Bayram**
**Yeşim Oymak**
**Canan Vergin**

**ABSTRACT**

***Objective:*** *There are limited data focusing on incidence and manifestations of cytomegalovirus (CMV) in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) apart from bone marrow transplant recipients. In this study, we aimed to review our experience regarding the manifestations, treatment, and outcome of cytomegalovirus infection in pediatric ALL patients.*
***Methods:*** *We retrospectively reviewed the clinical characteristics of patients with ALL that were diagnosed with CMV disease while they were on standard chemotherapy.*
***Results:*** *Fourteen patients were included in the std. Fever was the most common symptom (64%). Eyes, lungs and liver were the most commonly involved organs in CMV disease. Lymphopenia was found in most of the patients. At the time of diagnosis, 50% of the patients were on maintenance phase of chemotherapy. All patients were treated with intravenous ganciclovir. Two patients died because of concomitant infections, and two children with retinitis had permanent visual sequelae while others had a complete recovery.*
***Conclusion:*** *In children with ALL, CMV is an important pathogen with serious consequences including retinitis which may be asymptomatic and result in complete visual loss. Not only during intense chemotherapy but also in maintenance phase CMV disease may occur. Especially when prolonged (>7 days) febrile neutropenia and lymphopenia is present, CMV must be kept in mind in the differential diagnosis.*

***Keywords:*** *Febrile neutropenia, cytomegalovirus, child, acute lymphoblastic leukemia*

**ÖZ**

***Amaç:*** *Kemik iliği transplant alıcısı olanlar dışında akut lenfoblastik lösemili (ALL) çocuklarda sitomegalovirüs (CMV) insidansı ve bulguları hakkında sınırlı veri bulunmaktadır. Bu çalışmada, pediatrik ALL hastalarında sitomegalovirüs enfeksiyonunun klinik tablosu, tedavisi ve sonuçları hakkındaki deneyimlerimizin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.*
***Yöntem:*** *Standart kemoterapi almaktayken CMV hastalığı tanısı konan ALL hastalarının klinik özellikleri retrospektif olarak incelendi.*
***Bulgular:*** *On dört hasta çalışmaya dahil edildi. En sık görülen semptom ateşti (%64). Sitomegalovirus hastalığında en sık etkilenen organlar göz, akciğerler ve karaciğerdi. Lenfopeni, hastaların çoğunda mevcuttu. Tanı anında hastaların %50'si kemoterapinin idame safhasındaydı. Tüm hastalar intravenöz gansiklovir ile tedavi edildi; iki hasta eşzamanlı enfeksiyonlar nedeniyle kaybedildi, retinitis olan iki çocukta kalıcı görme kaybı gelişti ve diğerleri tamamen iyileşti.*
***Sonuç:*** *Sitomegalovirüs, asemptomatik olabilen ve tam görme kaybı ile sonuçlanabilen retinit dahil, ALL hastalarında ciddi sonuçları olan bir patojendir. Yalnızca yoğun kemoterapi sırasında değil, kemoterapinin idame safhasında da CMV hastalığı gelişebilir. Özellikle uzamış (>7 gün) febril nötropeni ve lenfopeni varsa, ayırıcı tanıda CMV akılda tutulmalıdır.*

***Anahtar kelimeler:*** *Febril nötropeni, sitomegalovirüs, çocuk, akut lenfoblastik lösemi*

**Alındığı tarih:** 10.10.2018
**Kabul tarihi:** 07.02.2019
**Online Yayın tarihi:** 06.12.2019

**İlknur Çağlar**
Sağlık Bilimleri Üniversitesi 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

**İ. Devrim** 0000-0002-6053-8027
**M. Düzgöl** 0000-0002-3190-2950
**A. Kara Aksay** 0000-0002-5233-0285
*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye*

**Ö. Cartı** 0000-0002-7604-6481
*Adnan Menderes Üniversitesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye*

**B. Demirağ** 0000-0003-4399-0844
**S. Gözmen** 0000-0002-8585-9628
**Y. Ay** 0000-0002-5525-5647
**T. Hilkay Karapınar** 0000-0002-4714-332X
**N. Bayram** 0000-0003-1802-2518
**Y. Oymak** 0000-0002-6908-8309
**C. Vergin** 0000-0002-4995-3852
*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği, İzmir, Türkiye*

*Bu çalışma, 29 Eylül-2 Ekim 2016 tarihleri arasında Eskişehir'de 1. Ulusal Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Sempozyumu'nda sunulmuştur.*

© 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

Cytomegalovirus (CMV) is a common pathogen with a high prevalence worldwide; at least 60-80% of the World population gets infected with CMV until they reach adulthood. It manifests in different clinical presentations in different populations. Immunocompetent individuals mostly have mild or asymptomatic disease but immunocompromised patients, as solid organ (SOT), and hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients, immunosuppressive drug receivers and HIV-infected people, may face severe forms of CMV infection causing high morbidity and mortality [(1)]. These conditions are mostly related to T-cell dysfunction. Whatever the primary disease is, T-cell mediated immune dysfunction plays an important role in the pathogenesis of severe CMV infections. The studies on CMV infection in immunosuppressed patients are generally based on well-demonstrated conditions such as HSCT and SOT, however, there are limited studies about incidence and manifestations of CMV in children with ALL receiving standard chemotherapy [(2,3)]. Here we report our clinical experience with fourteen ALL patients that had CMV disease as detected during their monitorization.

## MATERIAL and METHODS

The Hematology and Oncology Department of Dr. Behçet Uz Children's Hospital is a 22-bed unit with annual circulation of 60 patients with leukemia. This cross-sectional study included the cases that were admitted to Hematology and Oncology Department and Pediatric Infectious Disease Department during the period between November 2012 and December 2016 and diagnosed with CMV disease. All admitted patients were identified using both hospital and unit-specific databases. Existence and duration of fever, organ involvement, hematologic parameters, phase of chemotherapy, serology status of CMV at the initiation of chemotherapy, and the results of quantitative polymerase chain reaction (PCR) (QiagenArtus CMV QS-RGQ test) analyzed from blood samples obtained at the time of diagnosis of CMV disease and response to antiviral therapy of all patients were recorded into a registry form.

**Definitions:** Diagnosis of cytomegalovirus disease was made according to standard definitions [(4)]. Infection is defined as symptomatic (existence of fever without organ involvement) or asymptomatic. End-organ dysfunction (gastrointestinal tract, liver, lung, eye, and uncommonly central nervous system or cardiovascular system dysfunction) in the presence of CMV viremia documented with laboratory tests was defined as CMV disease. Diarrhea, increased transaminase levels with relevant ultrasonographic findings, unresolved pneumonia accompanied by features of viral pneumonia (mixed alveolar-interstitial infiltrates such as ground-glass opacity, poorly-defined centrilobular small nodules, consolidation, bronchiectasis, bronchial wall thickening, and interstitial reticulation) on computed tomography with negative multiplex PCR results for other respiratory pathogens, loss of visual acuity, and chorioretinitis findings on fundoscopy were investigated for organ involvement. Hematologic manifestations for cytopenias were defined as neutropenia ( absolute neutrophil count (ANC) <500/µL), lymphopenia (absolute lymphocyte count (ALC) <1000/µL), thrombocytopenia (platelet count <100,000/L) and anemia (hemoglobin level less than the 5$^{th}$ percentile for age).

Quantitative CMV polymerase chain reaction (PCR) test results obtained from blood sample, and the agent, duration, outcomes and adverse reactions of antiviral therapy were reviewed from clinical data and recorded in a form.

### Statistical analysis

Statistical analysis of data was performed with Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows (Inc. Chicago, the USA, 2001, version 15.0). The quantitative data were described as the means and standard deviation (SD) or medians with interquartile range (IQR), according to normal reference values.

All procedures performed in the study were in accordance with the ethical standards of the institutional research committee and with the 1964 Helsinki

Declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

This is a retrospective chart review study and any intervention was not planned. Hence in accordance of confidentiality protocol of the institute, no additional informed consent was obtained from the patient after approval from the institutional ethical committee was obtained.

## RESULTS

Fourteen ALL patients who had CMV disease were included in the study. Median age was 2 years (2-9.5 years). Fifty percent of the cases were in the maintenance phase of chemotherapy. Clinical features, duration and outcome of antiviral treatment of ALL children with CMV disease are summarized in Table 1. Fever was the most common symptom (64%) with unknown origin and/or prolonged duration despite administration of appropriate wide spectrum antibiotic and antifungal therapy. Elevated transaminase level of unexplained etiology was present in 7 patients (50%). At the time of diagnosis, the most common hematologic finding was lymphope-

**Table 1. Clinical features and outcome of ALL patients diagnosed with CMV disease.**

| Patient No/Age/Sex | Chemotherapy Protocol | Time of CMV disease | Symptom | ANC/ALC at diagnosis (per µL) | CMV DNA at diagnosis (copies/ml) | Organ involvement | Treatment | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1/M/9y | IDA-FLAG | 5th mo of maintenance | Fever | 1200/200 | 67936 | Eye | IV G:3mo PO VG:8mo | Permanent visual defect |
| 2/F/7y | ST JUDE TOTAL XV | 1st mo of maintenance | Visual disturbance | 600/200 | 433062 | Eye | IV G:49d | Permanent visual defect |
| 3/F/2y | ALL IC BFM 2009 | During reinduction | Fever | 0/100 | 1736 | Liver | IV G:5d | Died (Sepsis)* |
| 4/M/7mo | ALL IC BFM 2009 | During consolidation | Fever | 2700/400 | 204 | - | IV G:25d | Complete response |
| 5/M/11mo | ALL IC BFM | During induction | Fever | 240/280 | 159 | - | IV G:7d | Died (Pneumonia)# |
| 6/F/4y | ALL IC BFM 2009 | During consolidation | - | 10/930 | 154 | - | IV:13d | Complete response |
| 7/F/2y | ALL IC-BFM 2009 | 18th mo of maintenance | - | 1820/210 | 129 | - | IV G:22d | Complete response |
| 8/F/11y | ALL-REZ BFM 2002 | 11th mo of maintenance | Fever | 1500/760 | 83 | Liver | IV G:7d | Complete response |
| 9/F/3y | ALL IC-BFM 2009 | During induction | Fever | 550/620 | 96 | Lung | IV G:6 d | Complete response |
| 10/F/7y | ALL IC-BFM 2009 | 4th mo of maintenance | Fever | 90/620 | 20168 | - | IV G:35d | Complete response |
| 11/M/1,5y | ALL IC-BFM 2009 | During induction | Fever | 1210/810 | 125 | Lung | IV G.12 d | Complete response |
| 12/M/14y | ALL IC-BFM 2009 | 11th mo of maintenance | - | 480/3260 | 457 | Eye | IV G:35 d | Complete response |
| 13/M/10y | ALL IC BFM 2009 | During reinduction | - | 1870/310 | 170 | Liver | IV G:13d | Complete response |
| 14/M/4y | ALL IC-BFM 2009 | 4th mo of maintenance | Fever | 7850/250 | 911 | Lung | IV G:11d | Complete response |

*M: Male, F: Female, y: year, mo: month, CMV: Cytomegalovirus, ANC: Absolute neutrophile count, ALC: Absolute lymphocyte count, IV:Intravenous, PO:Per oral, G: Ganciclovir, VG:Valganciclovir*
**Blood culture was positive for Klebsiella pneumonia. ESBL.*
*#Parainfluenza and Respiratory syncytial virus were detected with multiplex PCR, blood cultures were sterile.*

nia (92%). Only one patient had negative CMV IgG result; others were positive for CMV IgG. Cytomegalovirus viremia was shown with PCR in all patients. Isolated organ involvement was seen in 9 patients including cases with hepatosplenic disease (n=3); pneumonia (n=3) and ocular involvement (n=3). Two patients (7 and 14 years old) with CMV retinitis had uniocular and one patient (9 years old) had bilateral ocular involvement. Only the 7 year old patient was symptomatic with loss of visual acuity in one eye. All patients received intravenous ganciclovir at a dose of 7 mg/kg twice a day for 17, 5 days (IQR: 7-35 days). In one case with retinitis, valganciclovir treatment was continued for 8 months, until CMV DNA-negativity was achieved. All cases were followed up with repeated ophthalmologic evaluation and CMV PCR tests. Negative CMV PCR result was obtained in twelve patients who had survived (86%). Mortality rate within seven days was 14%; and two children died on the 5th and 7th days of their antiviral therapy due to multiorgan dysfunction and pneumonia respectively, despite appropriate empiric antibacterial and antifungal treatment. In addition to CMV; the first patient had positive blood culture for multidrug resistant Klebsiella pneumonia, and the second one had parainfluenza and respiratory syncytial virus in respiratory secretions detected on multiplex PCR. Renal injury was observed as an adverse reaction of ganciclovir in one patient. No other side effects were observed attributable to ganciclovir therapy during treatment.

## DISCUSSION

In Turkey, incidence of CMV infection is very high (97.6%); and seropositivity was shown approximately in 90% of people under 20 years old [5]. In one study, CMV antigenemia for hematologic malignancies had been shown at a rate of %11 [6]. Jain et al. [2] had found a 10% risk of CMV infection in their study performed in children with ALL and prolonged febrile neutropenia. Thirteen of fourteen patients in our study had positive CMV IgG results which were considered as reactivation of CMV. The patient with negative CMV IgG result was assumed as initial CMV infection. With respect to the relatively high rate of CMV infection in our country and experience from this study, ALL patients should be considered as a risk group for CMV disease.

Cytomegalovirus disease may have nonspecific manifestations as fever, malaise, abnormal blood counts, elevated transaminases; and also serious outcomes like hepatitis, colitis, pneumonitis, retinitis or even death in immunocompromised patients. In the literature, fever had been shown as the most common symptom of CMV disease in children with ALL [2,3]. In our study, fever (64%) was found as the most common symptom supporting previous studies. Especially in the presence of prolonged febrile neutropenia persisting for more than 7 days, CMV should be kept in mind in the differential diagnosis [2,3,7]. Neutropenia and thrombocytopenia associated with CMV infection in children with ALL receiving standard chemotherapy were also reported in an article [8]. Also, lymphopenia was demonstrated in these patients and cited to be a risk factor for the development of CMV infection. It has been assumed that recurrence risk of CMV was higher with prolonged and profound lymphopenia [2,3]. In our study, we found lymphopenia at a rate of 92% as well. Thrombocytopenia was the second common blood count abnormality (71%). Unexplained and prolonged lymphopenia may be considered as a warning sign to suspect CMV infection in these patients.

Most severe infections occur during the induction phase of treatment in pediatric ALL patients due to immunosuppression by intense chemotherapy [9,10]. Recent reports showed that CMV disease might occur also in the maintenance phase of chemotherapy in children with ALL [2,3]. This may be in association with the altered T-cell immunity of these patients [11]. In our study, 50% of the patients were in the maintenance phase.

In the literature, organ involvement in CMV disease mostly consisted of ocular and pulmonary involvement in children with ALL followed by with lesser involvement of gastrointestinal and hepatosplenic system [2,3]. In our case series, hepatosplenic disease, pneumonia and ocular involvement were the most common presentations of CMV disease. Chorioretinitis

associated with CMV in children with ALL has been increasingly reported during recent years. Up to our knowledge, only 17 cases were cited in the English literature. Fourteen of them (82%) were diagnosed in the maintenance phase of chemotherapy, and five (29%) cases had not any visual complaints. Permanent visual defect developed in five patients and two patients had retinal detachment [2,3,7,8]. There were three patients with CMV retinitis in our study and all of them were in the maintenance phase. Although they were old enough to express visual changes, only one complained about loss of visual acuity; and the other two patients were asymptomatic. One of the patients had asymptomatic bilateral retinitis and despite antiviral therapy, retinitis sequelae and permanent visual defect developed. The second asymptomatic patient with unilateral retinitis recovered completely. The symptomatic patient describing unilateral visual loss had retinitis at the same eye and recovered partially with antiviral therapy. When CMV is detected, even though there is no visual symptom, chorioretinitis must be carefully evaluated and treated promptly in these patients because of its devastating outcomes.

All of our patients received intravenous ganciclovir therapy. But one patient received valganciclovir as maintenance treatment that continued for 8 months. Treatment of CMV disease in ALL patients is not standardized and different treatment modalities have been reported. Recently, Jain et al recommended parenteral ganciclovir therapy for a period of 14-21 days to prevent reactivation of CMV. In their study mortality rate was 10%, and there were two patients with permanent visual defect [2]. In our study, nine patients achieved complete recovery at the end of therapy, but two had permanent visual defects. Relapse was observed only in one patient after ceasing therapy during follow up. Two cases had concomitant infections and died due to multiorgan dysfunction. Higher morbidity and mortality rates were reported in the literature due to CMV in these patients [12]. From this aspect, CMV monitoring and preemptive strategies in children with ALL might be important especially for HSCT and SOT patients.

## CONCLUSION

There are still limited data about CMV manifestations in children with ALL. In our study retinitis was found to be an important complication of CMV infection. It may be asymptomatic and result in complete visual loss. Not only the patients in intense chemotherapy but also the patients in the maintenance phase had a great risk for CMV disease. In the presence of prolonged (>7 days) febrile neutropenia and lymphopenia, CMV disease should be kept in mind in the differential diagnosis.

**Ethics Committee Approval:** T. C. Ministry of Health, Public Hospitals Authority Turkey Izmir Province Public Hospitals Union General Secretariat of the Southern District S.B.Ü. Izmir Behçet Uz Pediatric Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee approval was obtained (2017/12-06).
**Conflict of Interest:** The authors declare that there is no conflict of interest.
**Funding:** No financial support was received from any institution or person for the research.
**Informed Consent:** Since the study was retrospective, informed consent was not obtained from the patients.

**Etik Kurul Onayı:** T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu İzmir İli Kamu Hastaneleri Birliği Güney Bölgesi Genel Sekreterliği S.B.Ü. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınmıştır (2017/12-06).
**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan eder.
**Finansal Destek:** Araştırma için herhangi bir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.
**Hasta Onamı:** Araştırma retrospektif bir dosya taraması olduğu için hasta onamı alınmamıştır.

## REFERENCES

1. GJ H. Cytomegalovirus. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 7th Ed., Philadelphia, Elsevier Saunders. 2014;1969 .
2. Jain R, Trehan A, Mishra B, Singh R, Saud B, Bansal D.

Cytomegalovirus disease in children with acute lymphoblastic leukemia. J Pediatr Hematol Oncol. 2016;33:239-47. https://doi.org/10.3109/08880018.2016.1173147
3. Rahbarimanesh A, Ehsani M, Karahroudi M, Rashidi A, Aghajani M, Meysami A, et al. Cytomegalovirus Disease in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia in the Nontransplant Setting: Case Series and Review of the Literature. J Pediatr Hematol Oncol. 2015;37:429-32. https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000298
4. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, Josephson F, Lundgren J, Nichols G, et al. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials. Clin Infect Dis. 2017;64(1):87-91. https://doi.org/10.1093/cid/ciw668
5. Coskuner SA, Avci M, Ozsu S, Tosun S. The evaluation of the relationship between CMV IgG positivity and age. Medical Journal of Izmir Hospital. 2014;18(4):100-3.
6. Han XY. Epidemiologic analysis of reactivated cytomegalovirus antigenemia in patients with cancer. J Clin Microbiol. 2007;45:1126-32. https://doi.org/10.1128/JCM.01670-06
7. Demir SÖ, Çeliker H, Karaaslan A, Kadayifci EK, Akkoç G, Atıcı S, et al. Cytomegalovirus Retinitis in Three Pediatric Cases with Acute Lymphoblastic Leukemia: Case Series and Review of the Literature. Jpn J Infect Dis. 2016;69(6):534-8. https://doi.org/10.7883/yoken.JJID.2015.223
8. Kanvinde S, Bhargava P, Patwardhan S. Cytomegalovirus infection as a cause of cytopenia after chemotherapy for hematological malignancies. Indian Pediatr. 2013;50:197-201. https://doi.org/10.1007/s13312-013-0066-4
9. Luczynski W, Stasiak-Barmuta A, Krawczuk-Rybak M, Zak J. Immunologic monitoring in children with acute lymphoblastic leukemia during maintenance treatment with regard to co-existing infections. Wiad Lek. 2004;57:337-42.
10. Gulia S, Dangi U, Biswas S, Kelkar R, Menon H, Sengar M. Prevalence and patterns of cytomegalovirus DNAemia in adult patients with acute lymphoblastic leukemia on chemotherapy. Leuk Lymphoma. 2014;55:1209-11. https://doi.org/10.3109/10428194.2013.825372
11. Lovat PE, Robinson JH, Windebank KP, Kernahan J, Watson JG. Serial study of T lymphocytes in childhood leukemia during remission. Pediatr Hematol Oncol. 1993;10:129-39. https://doi.org/10.3109/08880019309016546
12. Torres HA, Kontoyiannis DP, Aguilera EA, Younes A, Luna MA, Tarrand JJ, et al. Cytomegalovirus infection in patients with lymphoma: an important cause of morbidity and mortality. Clin Lymphoma Myeloma. 2006;6:393-8. https://doi.org/10.3816/CLM.2006.n.016

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2019;9(3):245-248
doi:10.5222/buchd.2019.85698



# "Primum Non Nocere" Yenidoğan Döneminde Önlenebilir İki Entoksikasyon Olgusu

## *"Primum Non Nocere" Two Preventable Cases with Drug Intoxication during Newborn Period"*

**Rüya Çolak**
**Ezgi Yangın Ergon**
**Senem Alkan Özdemir**
**Ferit Kulalı**
**Meral Yıldız**
**Oğuz Han Kalkanlı**
**Tülin Gökmen Yıldırım**
**Şebnem Çalkavur**

**ÖZ**

*Yenidoğan döneminde ilaç zehirlenmeleri ender rastlansa da meydana geldiğinde morbidite ve mortalitesi yüksektir. Hastanemiz Acil Servisine iki ay ara ile digoksin ve fenobarbital zehirlenmesi nedeniyle başvurmuş iki ayrı olgu, yenidoğan döneminde ilaç zehirlenmelerine dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.*
*Miadında, 3,335 g doğan kız olgu, postnatal 6. gününde, ventriküler septal defekt tanısıyla başlanan digoksin tedavisinden 72 saat sonra aile tarafından 1 çay kaşığı Digoksin verilmesi nedeniyle atrioventriküler blok ve hiperpotasemi nedeniyle Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine yatırıldı. Hastaya bir kez digoksin immun Fab uygulanarak yakın monitorize edildi. Postnatal 13. gününde şifayla taburcu edildi.*
*Miadında, 3,170 g doğan kız olgu, postnatal 12. gününde uzamış sarılık tanısıyla dış merkezde başlanan 5 mg/kg/gün fenobarbital tedavisinin eczane tarafından yanlış preparat verilmesine bağlı, 29 mg/kg/gün dozunda uygulanması sonrası Acil Servise solunum depresyonu ve letarji nedeniyle başvurmuş olup, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine yatırıldı. Hastanın fenobarbital kan düzeyi 94,5 µg/ml (N: 10-40 µg/ml) saptandı. Fenobarbital tedavisi kesilerek 3 gün nazal ventilasyon desteği ile izleme alınan hasta izleminin 9. gününde şifa ile taburcu edildi.*
*Yenidoğanlara gereksiz ilaç başlanmasından kaçınılmalı, terapötik aralığı çok dar olan Digoksin gibi ilaçların, konjestif kalp hastalığı dışında kullanımı sınırlandırılmalıdır. Müphem yakınmalarla başvuran her yenidoğan olgusunda, annenin ve bebeğin kullandığı ilaçlar ve alternatif tedaviler ayrıntılı sorgulanmalıdır. Kronik hastalık nedeniyle ilaç kullanması gereken bebeklerin, anne ve babasına birlikte ilaç kullanma eğitimi verilmeli, yazılı bir şekilde ilacın hazırlanma şekli ebeveynlere verilerek, aile tarafından doğru bir şekilde hazırlanıp hazırlanmadığı kontrol edilmelidir. Ayaktan tedaviye devam edilmesi gereken yenidoğanların reçeteleri eczacılar tarafından dikkatli bir şekilde hazırlanmalıdır.*

***Anahtar kelimeler:*** *Digoksin zehirlenmesi, fenobarbital zehirlenmesi, yenidoğan*

**ABSTRACT**

*Although drug poisoning is rarely encountered during neonatal period, it has higher morbidity and mortality rates when it occurs. Two cases that were admitted to the Emergency Department of our hospital due to digoxin and phenobarbital poisoning with a two-month interval were presented to draw attention to drug poisoning during neonatal period.*
*A baby girl with a birth weight of 3.335 gr was admitted to the Newborn Intensive Care Unit on the postnatal day 6 due to atrioventricular block and hyperpotasemia because of the administration of 1 teaspoon of digoxin by the family 72 hours after the diagnosis of ventricular septal defect.The patient was closely monitored by administering a single dose of digoxin immun fab. On the 13$^{th}$ postnatal day, she was discharged with full recovery.*
*A term baby boy with a birth weight of 3170 gr was admitted to the emergency department due to respiratory depression and lethargy after phenobarbital treatment (5 mg/kg/day) was started at the external center with the diagnosis of prolonged jaundice on postnatal day 12 following an administration of a wrong preparation at a dose 29 mg/kg/day by a pharmacist. She was admitted to the Newborn Intensive Care Unit. The patient's blood phenobarbital level was 94.5 µg/ml (N:10-40 µg/ml). Phenobarbital treatment was discontinued and the patient was monitored with nasal ventilation support for 3 days and discharged with full recovery on the 9$^{th}$ day of the follow-up.*
*Unnecessary initiation of drug therapy should be avoided in newborns, and the use of drugs whose therapeutic range is very narrow such as digoxin should be limited, except for congestive heart disease. Alternative treatments and drugs used by the mother and the baby should be questioned comprehensively in every newborn case that applies with ambiguous complaints.*
*Parents of the infants who need to use a medication due to a chronic illness should be educated about its usage. The directives on the preparation of the drug should be given to the parents in a written form, and its correct administration by the parents should be controlled. Prescriptions of newborns who require outpatient treatment should be carefully prepared by pharmacists.*

***Keywords:*** *Digoxin intoxication, phenobarbital intoxication, newborn*

**Alındığı tarih:** 16.08.2018
**Kabul tarihi:** 18.10.2018
**Online Yayın tarihi:** 06.12.2019

**Rüya Çolak**
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi,
Yenidoğan Yoğun Bakım Kliniği,
İzmir, Türkiye
ruyacolak@hotmail.com
**ORCİD:** 0000-0002-8732-7932

**E. Yangın Ergon** 0000-0003-0836-7379
**S. Alkan Özdemir** 0000-0003-0474-7120
**F. Kulalı** 0000-0003-0310-1184
**M. Yıldız** 0000-0001-8906-9327
**O.H. Kalkanlı** 0000-0003-1965-1420
**T. Gökmen Yıldırım** 0000-0001-5951-2631
**Ş. Çalkavur** 0000-0002-3820-2690
*Sağlık Bilimleri Üniversitesi,*
*İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi,*
*Yenidoğan Yoğun Bakım Kliniği,*
*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

Yenidoğan döneminde ilaç zehirlenmeleri ender rastlansa da, meydana geldiğinde morbidite ve mortalitesi yüksektir. Bu dönemde ilaç zehirlenmeleri sıklıkla yanlış ilaç veya yanlış doz kullanımı ve uygulayıcı hataları ile ilişkilidir. Hastanemiz Acil Servisine 2 ay ara ile Digoksin ve fenobarbital zehirlenmesi nedeniyle başvurmuş 2 ayrı olgu, yenidoğan döneminde ilaç zehirlenmelerine dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.

## OLGULAR

**OLGU 1:** Yirmi sekiz yaşında G2P1Y1 sağlıklı anneden miadında, 3,335 g sezaryen ile doğan kız olgu, postnatal 6. gününde fizik bakısında kardiyak üfürüm saptanması nedeniyle yapılan ekokardiyografide perimebranöz, subaortik 4 mm ventrikuler septal defekt (VSD) saptanmış olup, 2×1 Digoksin damla başlanmıştır. İlk iki gün normal dozda tedavisi verilen olgunun 3. gün sabah digoksin tedavisi annesi tarafından 1 damla yerine 1 çay kaşığı olarak uygulanmış olup aynı gün, huzursuzluk, beslenmede azalma, kusma yakınmasıyla Çocuk Acil Servisine başvuran olgunun anamnezinde digoksin kullanımı olması üzerine rutin laboratuvar tetkiklerine ek olarak Digoksin kan düzeyi de çalışıldı. Plazma potasyumu 6.9 mg/dl, kan Digoksin düzeyi 8.83 ng/ml (N:1-2 ng/ml) saptanması ve elektrokardiyografi (EKG)'sinde 1. derece atriyoventriküler (AV) blok bulunması üzerine, olgu hastanemiz Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi (YYBÜ)'ne yatırıldı. Fizik bakısında ajite, kan basıncı: 71/37 (55) mmHg, kalp tepe atımı (KTA): 135/dk., vücut sıcaklığı: 36.7°C, solunum sayısı (SS):58/dk., preduktal ve postduktal oksijen satürasyonu:%95, mezokardiyak odakta 4/6 şiddetinde pansistolik üfürüm mevcuttu. Olguya antipotasyum tedavi ve digifab 10 mg/kg uygulandı. Tedavi sonrası EKG izleminde, AV blok gözlenmeyen olgunun, digifab tedavisinin 4. saatinde alınan kan digoksin düzeyi 6.61 ng/ml olarak ölçüldü. Çocuk kardiyolojisi tarafından değerlendirilen hastanın ekokardiyografisinde (EKO), VSD (4 mm, perimembranöz), sekundum atrioventriküler defekt (ASD) (7 mm) belirlendi ve yetmezlik açısından spironolakton 2 mg/kg/g, furosemid 1 mg/kg/ haftada 3 (üç) gün olarak şekilde tedavi başlandı. Olgunun ölçülen günlük kan Digoksin düzeyleri 4,79 ng/ml, 3,6 ng/ml, 2,34 ng/ml ve 1,96 ng/ml saptanarak izleminin 7. gününde şifa ile taburcu edildi.

**OLGU 2:** Otuz üç yaşında G2P1Y1 sağlıklı anneden miadında sezaryen ile 3,170 g doğan kız olgu, postnatal 5. gününde sarılık yakınmasıyla dış merkeze başvurmuş ve yenidoğanın indirekt hiperbilirubinemisi tanısıyla 2 (iki) gün fototerapi almış. Postnatal 12. gününde yine aynı merkeze sarılık yakınmasıyla başvurusunda, uzamış sarılık tanısıyla fenobarbital tedavisi başlanılmış. Olgu postnatal 19. gününde uyanmama ve beslenememe yakınmalarıyla hastanemiz Acil Servisine başvurdu. Olgunun fizik bakısında tonusunun ve spontan hareketlerinin azaldığı, moro, emme ve yakalama reflekslerinin alınamadığı, derin tendon reflekslerinin normoaktif olduğu görüldü. Sepsis ve metabolik hastalık ön tanıları ile alınan rutin laboratuvar tetkikleri yanı sıra, kan gazı, amonyak ve laktat değerlerinin de normal olduğu görülmesi üzerine, hipotonisiteye neden olabilecek diğer nedenler dışlanmak üzere annenin ve bebeğin kullanmakta olduğu ilaçlar sorgulandığında, olgunun uzamış sarılık nedeniyle fenobarbital tedavisi kullandığı öğrenildi. Olgunun almakta olduğu fenobarbital tedavisinin 2×1/2 "Luminaletten 15 mg tablet" yerine "Luminal 100 mg tablet" olarak eczacı tarafından yanlış verildiği ve 1 hafta süreyle olgunun 5 mg/kg/g yerine, 29 mg/kg/g fenobarbital aldığı belirlendi. YYBÜ'ne yatırıldı, monitorize edildi ve rutin tetkikleri normal iken, fenobarbital kan düzeyi: 94,5 µg/ml (terapötik aralık: 10-40 µg/ml) saptandı. İzleminde hipopneik olan olgu noninvaziv mekanik ventilasyon desteğine alındı. İlacın hipotermi, bradikardi, miyokard kontraktilite bozukluğu, rabdomiyoliz, renal yetmezlik gibi yan etkileri açısından izleme alındı. Bazal beyin ritmi izlemi açısından amplitüd entegre elektroensefalografi (aEEG)'ye bağlandı, patolojik aktivite saptanmadı. EKG sinde QTc:0.42 sn (<0.44: Normal) saptandı. Günlük nörolojik muayenesinde hipotonisitesi, izleminin 6. gününe kadar aynı şekilde devam eden olgunun fenobarbital kan düzeyi kontrolü 53.9 µg/ml saptandı. İzleminin 7. gününde yenido-

ğan refleksleri normoaktif olarak alınmaya başlayan olgunun spontan hareketlerinde olağan artış gözlendi. Konvansiyonel EEG'si çekildi ve normal saptandı. İzleminin 9. gününde tam oral beslenen, kreatinin kinaz ve böbrek fonksiyon testleri dahil tüm rutin tetkikleri normal saptanan ve fenobarbital kan düzeyi 39 µg/ml'ye düşen olgu şifa ile taburcu edildi.

## TARTIŞMA

Günümüzde, çocuğun, erişkinin küçük bir modeli olarak alındığı dönem kapanmış ve pediatrik farmakolojinin genel özelikleri belirlenerek farklı yaş gruplarına göre tedavi kuralları geliştirilmiştir. Fakat çocuk hastalarda ilaç araştırmalarının azlığı, endikasyon dışı ve ruhsatsız ilaç kullanımının bu yaş grubunda yaygın olmasına yol açmakta, çocuklarda kullanılan ilaçların etkinlik ve güvenlilikleri iyi bilinememektedir [(1)]. Aynı zamanda ilaçların değişik gebelik ve kronolojik yaşlardaki farmakolojisi ile ilgili bilgiler de yetersizdir. Kısa ve uzun dönem potansiyel yan etkileri büyük oranda bilinmemekle beraber yararları da sıklıkla kanıtlanmamıştır [(2)]. Bu nedenle yenidoğan döneminde ilaç kullanımı, yarar-zarar etkisi göz önünde bulundurularak, hekim tarafından titizlikle planlanmalıdır.

Yenidoğan döneminde beslenme bozukluğu, emmeme, kusma, apne, letarji, tonüs azalması gibi klinik belirtiler sepsis, metabolik hastalık, pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu gibi pek çok hastalık yanında ilaç intoksikasyonun da bulgusu olabilir. Bu şekilde non-spesifik yakınmalar ve klinik bulgular varlığında, iyi bir anamnez, hastalığın tanısını belirlemek adına, çok önemli olan, ilk basamak tanı yöntemdir. Annenin geçirdiği hastalıklar, kullandığı ilaçlar, bebeğin beslenme durumu, geçirdiği hastalıklar ve kullandığı ilaçlar dikkatle sorgulanmalıdır.

Digoksin tedavisi, 1785 yılından beri, konjestif kalp yetmezliği tedavisinde kullanılsa da, geniş sol-sağ şantlı konjenital hastalıklarda normal sistolik fonksiyonlar olması nedeniyle kullanılması tartışmalıdır [(3)]. VSD tanılı hastalarda, konjestif kalp yetmezliği, yaşamın 4. haftasından önce nadir olmakla birlikte, prematüre bebeklerde daha erken gelişebilir [(4)]. Böyle durumlarda pediatrik kardiyologla birlikte değerlendirilen olguda, gerekirse, diüretik ve vazodilatatör gibi ilaçlar da kullanılabilinir [(5)]. Digoksinin terapötik aralığı çok dar (0,5-2 ng/ml) olması nedeniyle, prematüre ve <3 ay bebeklerde kullanımı oldukça sınırlıdır. Kervancıoğlu ve ark.'nın [(6)] bir olgu sunumunda, olgumuzla benzer bir şekilde VSD tanısıyla başlanan digoksin tedavisi ardından digoksin intoksikasyonu bildirilmiştir.

Digoksin zehirlenmesi, yenidoğan döneminde, beslenme intoleransı, ishal, kusma ve letarji kliniği ile bulgu vermektedir. EKG'de PR uzaması, sinus bradikardisi veya AV blok, atriyal veya nodal ektopik atımlar ve ventriküler aritmi görülebilmektedir [(7)]. Tedavisinde, Digoksin hemen kesilir, intravenöz hidrasyon sağlanır. Hiperpotasemi varlığı, Digoksin düzeyinin >10 ng/ml olması, hızla kötüleşen toksisite bulguları varlığında digoksin immun Fab (digibind) endikasyonu vardır. Her bir vial digibind 0.6 mg digoksin bağlar ve vial kilo x serum digoksin düzeyi/100 olarak hesaplanır [(8)]. Olgumuzun tedavisinde, Digoksin hemen kesilmesi ardından hidrasyon sağlandı ve hiperpotasemi olması üzerine, digibind 10 mg/kg ve antipotasyum tedavisi verildi. VSD tedavisi için, pediyatrik kardiyoloji önerisiyle Furosemid 1 mg/kg haftada üç gün ve Spiranolakton 2 mg/kg/g tedavileri başlandı.

Digoksinin terapötik aralığının çok dar olması ve çok ciddi yan etkilerinin olması nedeniyle, yenidoğan döneminde kalp yetmezliği tedavisi başlanacak hastalara Digoksin tedavisi yerine olabiliyorsa pediatrik kardiyologla birlikte değerlendirilerek diüretik ve/veya vazodilatatör bir tedavinin alternatif ve daha uygun bir tedavi yaklaşımı olacağı kanısındayız.

Term bebekte iki hafta, preterm bebekte üç haftadan uzun süren sarılıklar uzamış sarılık olarak tanımlanmaktadır [(9)]. Uzamış sarılığı olan ve tedavi gerektiren bebeklere, öykü ve fizik muayeneden sonra başlangıç testleri olarak direkt, indirekt bilirubin tayini, anne, bebek kan grubu, direkt Coombs testi, tam kan sayımı, periferik yayma, glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim düzeyi, tiroid fonksiyon testleri (TFT), tam idrar tetkiki, idrar kültürü ve idrarda redüktan madde tetkikleri yapılmalı, tüm tetkikler normal olması halinde anne sütü ile beslenen bebeklerde geç anne sütü sarılığı düşünülmelidir [(10)]. Aileye uzamış sarılığa en sık yol açan nedenin anne sütüyle

beslenme olduğu, ancak emzirmeye ara verilmemesi gerektiği, sorunun uzun sürede düzeleceği belirtilmelidir. Olgumuzda uzamış sarılık demek için postnatal 14. gün beklenmemiş ve uzamış sarılık tedavisinde artık yeri olmayan, fenobarbital tedavisi başlanmıştır. Fenobarbital tedavisi başlamak yerine, hasta yakın bilirubin izlemine alınmalı, beslenme açısından, yeterli geliyorsa anne sütü, yeterli gelmiyorsa formula süt ile beslenme ve kilo alımı izlemi yapılmalıydı.

Fenobarbital tedavisi yenidoğan nöbetlerinde ilk sırada tercih edilen antiepileptik olmakla birlikte, uzamış sarılık tedavisinde, bilirubin konjugasyonunu, atılımını ve safra akışını arttırması, mikrozomal enzimlerin güçlü bir uyarıcısı olması nedeniyle eskiden kullanılsa da, günümüzde Crigler Najjar hastalığı tanı ve tedavisi dışında önerilmemektedir [10,11].

Fenobarbital kan düzeyi 40 mcg/ml düzeyinde sedasyona neden olurken, 60 mcg/ml üzerindeki düzeylerde solunum depresyonuna neden olmaktadır [7]. Miadında doğan, postnatal 12 günlükken uzamış sarılık tanısı konularak, fenobarbital "5 mg/kg/gün iki dozda oral" tedavisi başlanan, ancak eczacı tarafından fenobarbital 15 mg tablet yerine 100 mg tablet verilen olgumuzda intoksikasyon gelişmiştir. Tüm bu sonuçlar göz önüne alındığında, hastalara uygun şekilde tedavi vermenin ve verilen ilacın kontrol edilerek uygulamasının gösterilmesi gerektiğinin önemini görmekteyiz.

Sonuç olarak, yenidoğan bebeklere gereksiz ilaç başlanmasından kaçınılmalı, terapötik aralığı çok dar olan Digoksin gibi ilaçların, konjestif kalp hastalığı dışında kullanımı sınırlandırılmalıdır. Nonspesifik yakınmalarla başvuran her yenidoğan, annenin ve bebeğin kullandığı ilaçlar ve alternatif tedaviler açısından ayrıntılı sorgulanmalıdır. Kronik hastalık nedeniyle ilaç kullanması gereken bebeklerin, anne ve babasına birlikte ilaç kullanma eğitimi verilmeli, yazılı bir şekilde ilacın hazırlanma şekli ebeveynlere verilerek aile tarafından doğru bir şekilde hazırlanıp hazırlanmadığı kontrol edilmelidir. Ayaktan tedaviye devam edilmesi gereken yenidoğanların reçeteleri eczacılar tarafından dikkatli bir şekilde hazırlanmalıdır. Bu ayrıntılar, bazen yaşam kurtarıcı olabilmektedir.

**Çıkar Çatışması:** Yoktur.
**Hasta Onamı:** Ailelerden bilgilendirilmiş hasta onamı alınmıştır.

**Conflict of Interest:** None.
**Informed Consent:** Informed consent was obtained from the families.

## KAYNAKLAR

1. Dağoğlu T, Ovalı F. Neonatoloji, 3. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, 2018. p. 1343.
2. Elsbury DL, Ursprung R. A Quality improvement approach to optimizing medication use in the neonatal ıntensive care unit. Clin Perinatol. 2012;39:1-10. https://doi.org/10.1016/j.clp.2011.12.001
3. Jaın S, Balu V. Digoxin in management of heart failure in children: Should it be continued or relegated to the history books? Annals of Pediatric Cardiology. 2009;2:149. https://doi.org/10.4103/0974-2069.58317
4. Gomella TL. Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs. 2013. 89: p.609.
5. Artman M. Pharmacologic Therapy. Heart diseases in infants, children, and adolescents, Including the fetus and Young Adult, 6th edn. Philedelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001. p. 335-336.
6. Kervancıoğlu M, Özbek MN, Devecioğlu C, Sucaklı I. Ondört günlük bir yenidoğanda digoksin intoksikasyonu: Olgu sunumu. Dicle Tıp Dergisi. 2006;33:45-7.
7. Young TE, Mangum B. Neofax A Manual of Drugs used in neonatal care. 23th edition, Thomson Reuters, Montvale, 2010. p. 42-4.
8. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, Rumack BH, Dart RC. Annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 29th Annual Report. Clin Toxicol (Phila). 2012;50(10):911-1164. https://doi.org/10.3109/15563650.2012.746424
9. Kaplan M, Merlob P, Regev R. Israel guidelines for the management of neonatal hyperbilirubinemia and prevention of kernicterus. J Perinatol. 2008;28:389-97. https://doi.org/10.1038/jp.2008.20
10. Çoban A, Türkmen M, Gürsoy T. Yenidoğan sarılıklarında yaklaşım, izlem ve tedavi rehberi. Türk Neonatoloji Derneği. 2014. p.18.
11. Dennery PA. Pharmacological interventions for the treatment of neonatal jaundice. Semin Neonatol. 2002;7:111-9. https://doi.org/10.1053/siny.2002.0098

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2019;9(3):249-254
doi:10.5222/buchd.2019.16056



# Ağır Proteinüri ile Seyreden İki Membranoproliferatif Glomerulonefritli Olgu Sunumu

**Rahime Renda**
**Şenay Yıldırım**
**Naz Kadem**
**Eda Polat**

# *Two Cases of Membranoproliferative Glomerulonephritis With Severe Proteinuria*

**ÖZ**

*Membranoproliferatif glomerulonefrit, büyük çocuklarda ve adolesan grupta kronik glomerulonefritin sık görülen bir nedenidir. Hastalar, hafif proteinüri içeren veya içermeyen mikroskobik hematüriden nefrotik sendroma veya hipertansiyon ve azalmış glomerüler filtrasyon hızının eşlik ettiği ağır glomerulonefrit gibi değişken tablolarla başvurabilirler. Bu makalede, ağır proteinüri ve böbrek yetmezliği ile başvuran, pulse steroid ve mikofenolat mofetil ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiş iki olgu sunulmuştur.*

***Anahtar kelimeler:*** *Çocuk, nefrotik sendrom, membranoproliferatif glomerulonefrit, proteinüri*

**ABSTRACT**

*Membranoproliferative glomerulonephritis is a common cause of chronic glomerulonephritis in older children and adolescents. Patients may present with microscopic hematuria with or without mild proteinuria with nephrotic syndrome or hypertension with severe glomerulonephritis, accompanied by decreased glomerular filtration rate. Herein, we reported two cases presented with severe proteinuria and renal failure successfully managed with pulse steroid and mycophenolate mofetil treatment.*

***Keywords:*** *Child, nephrotic syndrome, membranoproliferative glomerulonephritis, proteinuria*

**Alındığı tarih:** 16.10.2018
**Kabul tarihi:** 31.01.2019
**Online Yayın tarihi:** 06.12.2019

**Rahime Renda**
Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefroloji Bölümü, Antalya, Türkiye
rahimeg@yahoo.com
**ORCİD:** 0000-0002-4277-3074

**Ş. Yıldırım** 0000-0002-1457-7957
*Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Antalya, Türkiye*

**N. Kadem** 0000-0002-9294-4206
**E. Polat** 0000-0003-0550-8332
*Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Antalya, Türkiye*

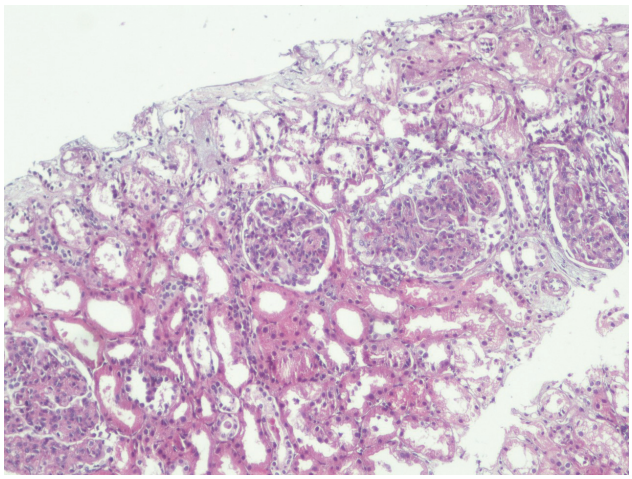
## GİRİŞ

İmmun kompleks ilişkili membranoproliferatif glomerulonefrit (MPGN Tip 1), çocukluk çağı kronik glomerülonefritinin nadir bir nedeni olup, hematüri, değişik derecelerde proteinüri, hipertansiyon ve renal yetmezlik ile karakterize olabilmektedir [1]. Hastaların %50'sinden fazlasında 10 yıl içerisinde böbrek yetmezliği gelişebilmektedir [2]. Başvuru sırasında veya tanıdan 1 yıl sonra renal fonksiyonların bozulması kötü prognoz göstergesi olup, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) için risk faktörü oluşturmaktadır [1]. MPGN, primer glomerulonefrit olarak görülebileceği gibi kronik hastalıklar (karaciğer hastalıkları, sistemik lupus eritomatozus, kriyoglobulinemi vb), enfeksiyonlar (Hepatit B,C vb.) ve malignensiye sekonder olarak da gelişebilir [3,4]. Klinik bulguları diğer glomerulonefritlerle benzer olduğundan tanısı biyopsi ile konulabilmektedir. Tipik histolojik bulguları glomerüllerde mezengial matriks artışı ve endokapiller hücre proliferasyonu ile karakterize diffüz mezengial genişleme ve buna bağlı lobülasyon artışı ile bazal membranlarda çift kontur görünümünün oluşmasıdır [5]. Bu makalede, akut nefritik sendrom ile başvurup ardından ağır proteinüri gelişen ve MPGN Tip 1 tanısı alan 13 yaşında kız ile 17 yaşında erkek hasta sunulmuştur.

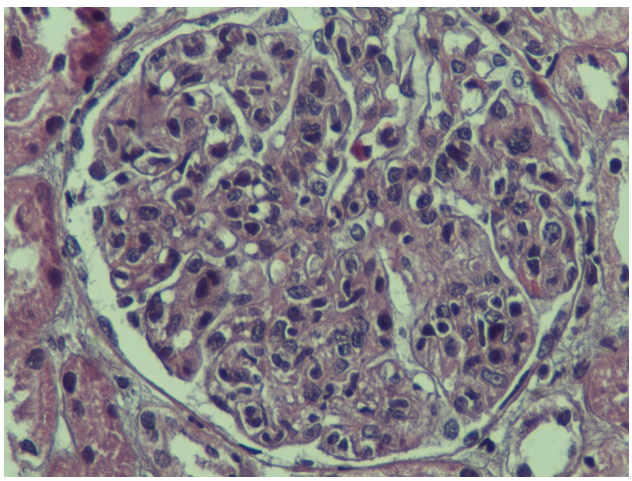
© Telif hakkı İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne aittir. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır. Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.
© Copyright İzmir Dr. Behçet 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)

**OLGU 1**

On üç yaşında kız hasta, vücudunda şişlik ve nefes almada zorlanma yakınmaları ile başvurdu. Özgeçmişinde önceden sağlıklı olduğu, kronik ilaç kullanımının olmadığı, allerjisinin bulunmadığı, ancak 3 hafta önce akut tonsillit nedeni ile antipiretik kullandığı ve başka bir tedavi almadığı öğrenildi. Soygeçmişinde benzer hastalık veya böbrek hastalığı olan kimse yoktu. Fizik muayenesinde genel durumu iyi, oryante, koopere idi. Kan basıncı 160/120 mmHg (Sistolik ve diastolik kan basıncı yaş, boy ve cinsiyete göre >95p), nabız 100/dk., ateş 36.7°C , vücut ağırlığı 42 kg (10-25p), boy 152 cm (10-25p) idi. Ortopnesi olan hastanın akciğer oskültasyonunda yaş raller duyuldu, bazallerde solunum sesleri azalmıştı. Periorbital ve pretibial ödemi mevcuttu. Laboratuvar incelemelerinde, tam kan sayımında, beyaz küre 9,500/mm$^3$, hemoglobin 10,7 g/dL, trombosit sayısı 153,000/mm$^3$, periferik yaymada atipik hücre görülmedi hemoliz bulguları yoktu. Tam idrar tetkikinde, idrar rengi koyu kahverengi, pH 5.0, dansitesi 1013, hemoglobin 3+, protein 2+, ve mikroskopide her bir büyütme alanında 113 eritrosit (çoğunluğu dismorfik özellikte) yer yer kırmızı küre silendiri ve 15 lökosit görüldü. Biyokimyasal incelemelerde, kan üre azotu 51 mg/dL, kreatinin 1,5 mg/dL, ürik asit 8,8 mg/dL, albümin 2,8 g/dL, C-reaktif protein 10 mg/L (0-5), sedimentasyon 25 mm/saat, laktat dehidrogenaz 297 U/L (<248), alkalen fosfataz 94 U/L idi. Serum elektrolitleri, trigliserid, kolesterol, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, protrombin zamanı normal düzeyde belirlendi. Akut nefritik sendrom ayırıcı tanısı için (APSGN, IgA nefropatisi, SLE nefropati, MPGN) tetkikleri alındı. Antistreptolizin O düzeyi 1214 U/ml (0-200) yüksek, C3 kompleman düzeyi 0,3 g/L (0,9-1,8), C4 kompleman düzeyi 0,07 g/L (0,1-0,4) düşük olarak bulundu. Immunglobulin A düzeyi 134 mg/dL (70-400), Immunglobulin M düzeyi 40,6 mg/dL (40-130), Immunglobulin G düzeyi 1400 mg/dL (700-1600) normal idi. Antinükleer antikor total düzeyi ve profili çalışması, double stranded DNA antikoru negatif belirlendi. Kan, idrar ve boğaz kültürlerinde üreme olmadı. Yirmi dört saatlik idrar tetkikinde, total protein 4185 mg/24 saat (174 mg/m$^2$/saat), mikroalbümin 1971 mg/24 saat olarak bulundu. HbsAg, hepatit C virüs antikoru negatifti. Yapılan renal ultrasonografi incelemesinde, sağ böbrek boyutu 130 mm, sol böbrek boyutu 140 mm ölçülmüş olup, böbrek boyutu ve parankim ekoları grade 1 artmış, bağırsak ansları arasında minimal sıvı, her iki hemitoraksta plevral effüzyon belirlendi. Çekilen anterior-posterior akciğer grafisinde, her iki hemitoraksta plevral effüzyon saptandı. Geçirilmiş boğaz enfeksiyonu öyküsünün ardından hematüri, ödem, hipertansiyon ve azotemi olan hastada ön tanı olarak akut poststreptokokal glomerulonefrit (APSGN) düşünülerek tuzsuz diyet ve yaygın ödeminin olması nedeniyle furosemid 1



a



b

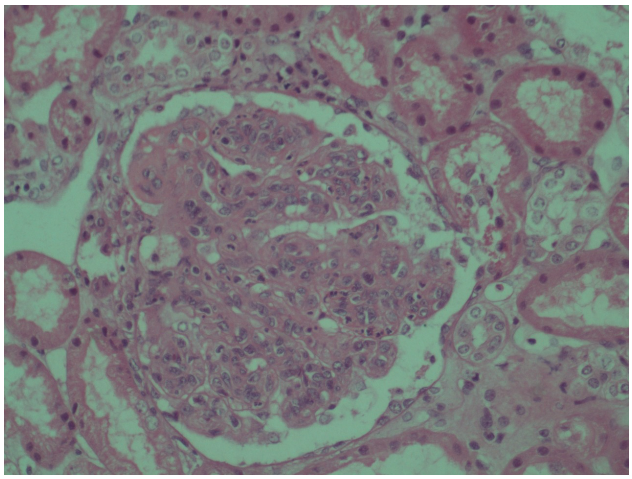
**Resim 1. a) MPGN Tip 1'de glomerüllerde belirgin lobülasyon ve diffüz hipersellülarite (HE, x10).**
**b) MPGN Tip 1'de glomerüllerde belirgin lobülasyon, endokapiller hücre proliferasyonu ve bazal membranlarda kalınlaşma (HE, x40).**

mg/kg/gün başlandı. Aldığı-çıkardığı ve tansiyon takibine alındı. Hastanın on günlük takibinde nefrotik düzeyde proteinürinin devam etmesi, böbrek fonksiyon testlerinin normale dönmemesi, her iki kompleman düzeyinin düşük seyretmesi nedeniyle hastada olası MPGN, Lupus nefriti veya kresentik glomerulonefrit ön tanısıyla renal biyopsi yapıldı. Biyopsi sonucunda glomerüllerde belirgin lobülasyon görünümüne yol açan diffüz hipersellülarite ve mezengial matriks artışı, bazı glomerüllerde endokapiller hipersellülarite, bazal membranlarda kalınlaşma ve nötrofil infiltrasyonu izlendi (Resim 1a,1b). Birkaç adet glomerülde Bowman aralığını dolduran selüler kresent oluşumları dikkati çekti. İmmunofloresan incelemede, Ig G ve C3 ile pozitif ışıma saptanmış olup, öncelikle olgu MPGN Tip 1 olarak değerlendirildi. Hastaya pulse metilprednizolon 30 mg/kg/gün 3 doz olarak verildi, sonrasında 2 mg/kg/günden prednizolon, mikofonelat mofetil (MMF) (1000 mg/m²) ve enalapril 0,3 mg/kg/gün ile tedaviye devam edildi. Hastanın takibinde kan basıncı, böbrek fonksiyon testleri, akut faz belirteçleri, C3-C4 düzeyi normale döndü ve proteinürisi kayboldu. MMF ve steroid tedavinin 6. ayında kesildi. Enalapril tedavisi ile hasta semptomsuz olarak takip edilmektedir. Toplam 10 aylık izleminde hastada relaps görülmedi.

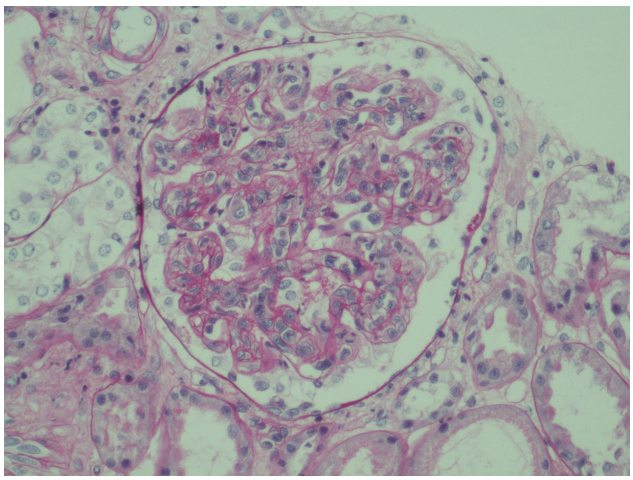
**OLGU 2**

On yedi yaşında erkek hasta, 10 gün önce ÜSYE bulguları ile birlikte ateş, kusma, karın ağrısı ve artralji nedeniyle acil servise başvurmuş ve intravenöz hidrasyon, anti-emetik ve antibiyotik tedavisi alarak taburcu edilmiş. Karın ağrısı, kusma ve eklem ağrılarının geçmemesi üzerine hastanemize başvurmuş. Başvurusunda yüzde şişlik ve idrar renginde koyulaşma şikayeti olması üzerine yapılan tam idrar tetkikinde 3+ proteinüri saptanması üzerine nefroloji polikliniğine yönlendirilmiş. Hastanın öyküsünde ÜSYE sonrasında şişliklerin başladığı, özgeçmişinde daha önce sağlıklı olduğu, travma öyküsü, kronik hastalık ve ilaç alımının olmadığı öğrenildi. Soygeçmişinde anne baba arasında akrabalık yoktu. Ailede herhangi bir renal hastalık öyküsü yoktu. Hastanın fizik muayenesinde genel durumu orta, bilinci açık, oryante ve koopere, TA: 140/70 mmHg (sistolik kan basıncı yaş, boy ve cinsiyete göre >95p), kalp tepe atımı 96/dk., vücut sıcaklığı 36.7°C vücut ağırlığı 60 kg (10-25p), boy 171 cm (25-50p) idi. Periorbital ve her iki ekstremitede pretibial 2+ ödemi mevcuttu. Laboratuvar incelemelerinde, tam kan sayımında, beyaz küre 9100/$mm^3$, hemoglobin 11,4 g/dL, trombosit sayısı 339000/$mm^3$, tam idrar tetkikinde, idrar rengi kahverengi, görünümü berrak pH'ı 5,5 , dansitesi 1029, 2+ hemoglobin ve proteini 3+ idi. Biyokimyasal incelemelerde, kan üre azotu 72 mg/dL, kreatinin 1,42 mg/dL, ürik asit 10 mg/dL, albümin 3,2 g/dL, C-reaktif protein 59 mg/dL (0-5), alkalen fosfataz 108 U/L idi. Serum elektrolitleri: sodyum 140 mmol/L potasyum 5,8 mmol/L kalsiyum 8,2 mg/dL olarak belirlendi. Aktive parsiyel tromboplastin zamanı 35,3 sn, protrombin zamanı 12,8 sn, INR 1,12 idi. Antistreptolizin O 457 U/ml (0-200) yüksek, C3 kompleman düzeyi 0,72 g/L (0,9-1,8) düşük, C4 kompleman düzeyi 0,13 g/L (0,1-0,4) normal olarak saptandı. Antinükleer antikor total düzeyi ve profili çalışması, double stranded DNA antikoru negatif belirlendi. Kan, idrar ve boğaz kültürlerinde üreme olmadı. Yirmi dört saatlik idrar tetkikinde, total protein 21000 mg/gün (437 mg/$m^2$/saat), mikroalbümin 690 mg/gün olarak belirlendi. HbsAg, Anti-HCV ve anti-HIV negatif olarak bulundu. Yapılan renal ultrasonografi incelemesinde, sağ böbrek boyutu 140 mm, sol böbrek boyutu 133 mm ölçülmüş olup, parankim ekoları grade 1 artmış bulundu. Ek olarak perisplenik, perihepatik ve pelvik alanda en derin yerinde yaklaşık 6 cm ölçülen serbest sıvı izlendi. Anterior-posterior akciğer grafisinde; her iki hemitoraksta plevral effüzyon saptandı, Hematüri, ödem, hipertansiyon, hipoalbüminemi, proteinüri ve azotemi olan hastada akut nefritik-nefrotik sendrom olduğu düşünüldü. Öncesinde ÜSYE öyküsü olması nedeniyle ön tanı olarak akut poststreptokokal glomerulonefrit düşünüldü. Hastaya tuzsuz diyet ve allopürinol başlandı, aldığı-çıkardığı ve tansiyon takibine alındı. ASO ve CRP yüksek olan hastaya intramusküler penisilin 1,200,000 Ü tek doz yapıldı. İdrar çıkışının az olması (<500 cc/gün) üzerine intravenöz 1 mg/kg'dan furosemid başlandı. Takibinde hastanın oral alımının iyi olmaması, kusmasının devam etmesi, muayenede dehidratasyon

bulgularının oluşması ve hiponatreminin gelişmesi üzerine hastaya çıkardığı+insesibl (400 cc/$m^2$) şeklinde mayi başlandı ve furosemid kesildi. Alınan kontrol idrar ve biyokimya takiplerinde albümin 1,8 g/dl'ye kadar düştüğü gözlendi. Oligoanürisi gelişen hastaya 0,5 g/kg'dan albümin infüzyonu ve arkasından 0,5 mg/kg'dan furosemid verilerek idrar çıkışı sağlandı. Hipertansiyon ve proteinüri için enalapril ve losartan başlandı. Karın ağrısı ve kusma açısından çocuk cerrahisi tarafından değerlendirilen hastada akut batın düşünülmedi ve çocuk gastroenteroloji tarafından proton pompa inhibitörü başlandı. Hastanın yakınmalarında gerileme olmaması, karın ağrılarının ve yoğun proteinürinin devam etmesi üzerine yeniden batın usg yapıldı. Her iki böbrek parankim ekolarında grade 2 artış izlendi. Ek bulguya rastlanmadı. Kompleman seviyeleri yine ölçüldü: C3: 0,69 g/dL C4: 0,08 g/dL düşük bulundu. Akut nefritik-nefrotik sendrom tablosunda olan, C3-C4 düşük olan hastaya membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN) ön planda olmak üzere, Lupus nefriti veya akut poststreptokoksik glomerülonefrit (APSGN) ön tanılarıyla renal biyopsi yapıldı. Komplikasyon gelişmeyen hastanın biyopsi sonucu glomerüllerde belirgin lobülasyon, endokapiller proliferasyon, nötrofil eksüdasyonu, kapiller obliterasyon ve PAS boyası ile bazal mebranlarda dublikasyon izlenmesi nedeniyle MPGN Tip I olarak raporlandı (Resım 2a,2b). İmmünfloresan incelemesinde de glomerüler bazal membranlarda Ig G ile (++) şiddetinde diffüz lineer birikim, C1q ile (+) şiddetinde fokal segmental birikim saptandı. Hastaya İV pulse metilprednizolon 3 gün 1 g İV infüzyon şeklinde verildi. Ardından 1 mg/kg'dan oral prednizolona (60 mg/gün) geçildi. Tedavisine Mikofenolat mofetil (MMF) (1000 mg/$m^2$/gün) eklendi. Hastanın takibinde karın ağrısı ve oral alımı düzeldi. Tansiyon değerleri normal olan ve idrar çıkışı düzelen hasta genel durumunun stabilleşmesi üzerine kontrole gelmek üzere taburcu edildi. Hastanın 1 ay sonraki kontrolünde idrar çıkışı ve tansiyon değerleri normal, böbrek fonksiyon testleri, akut faz belirteçleri, C3-C4 değerleri normal düzeyde ve 24 saatlik idrar proteinüri değerinde de %50'den fazla bir azalma mevcuttu. Serum albümin değeri de 1,8 g/dl'den 3 g/dl olarak yükselmişti. Hastanın mevcut tedaviye yanıt vermesi üzerine prednizolon dozu 40 mg/gün aşırı olarak azaltıldı. MMF ve RAAS blokaji ve diğer destek tedavilerine devam edildi. Hastanın toplam 6 aylık takibinde prednizlon 10 mg gün aşırı, MMF ve RAS blokajı ile böbrek fonksiyon testleri stabil, proteinüri <200 mg/gün ve relaps gözlenmedi.



a



b

**Resim 2. a) Glomerülde mezengial matriks ve sellülarite artışı, belirgin nötrofil eksüdasyonu ve lobülasyon (HE, x40).**
**b) Glomerülde endokapiller hücre proliferasyonu, kapiller obliterasyon, bazal membranlarda çift kontür görünümü (PAS, x40).**

## TARTIŞMA

Membranoproliferatif glomerulonefrit (MPGN), böbrek biyopsisinde glomerüler hasarı gösteren karakteristik ışık mikroskobu değişikliklerine sahip,

daha çok genç erişkinlerde görülen bir nefrit tipidir. Hematüri, değişik derecelerde proteinüri görülebilir ve böbrek fonksiyon testleri normal veya bozuk olabilir. Klinik prezentasyon şekli diğer glomerülonefrit tiplerine benzer olduğundan tanı için böbrek biyopsisi gereklidir [5]. İmmünofloresan mikroskopisine dayanan iki temel MPGN türü vardır: İmmün kompleks aracılı ve kompleman aracılı. Hipokomplementemi, tüm MPGN tiplerinde sıklıkla görülmektedir [6]. Primer (idiyopatik) veya sekonder (enfeksiyon, otoimmün hastalıklar, monoklonal gammopati vb.) olarak sınıflanmaktadır [3].

Sekonder MPGN tedavisi altta yatan hastalığın tedavisinin düzenlenmesinden oluşur. Çünkü renal hastalık sekonder nedenin tedavisiyle genellikle düzelir. İdiopatik immün kompleks aracılı MPGN'li hastalar için tedavi önerilerini temel alan randomize çalışma yoktur. Bu nedenle tedavi konusu halen tartışmalıdır [5]. Hastalıkta kötü prognozu gösteren bazı bulgular mevcuttur. Bunlar nefrotik sendrom, yüksek serum kreatinin, hipertansiyon ve böbrek biyopsisinde kresent ile tubulointerstisyel hastalık varlığı (interstisyel inflamasyon, fibrozis ve tübüler atrofi) sayılabilir [7,8]. Hastalığın prognozu, tübülointerstisyel hasarın ciddiyeti ve glomerüler hasarın derecesi ile yakından ilişkilidir. Bizim iki olgumuzda da bu hastalığın kötü prognostik bulgularından nefrotik sendrom, hipertansiyon, renal fonksiyon testlerinde bozulma ve sellüler kresent mevcut idi.

Kötü prognostik bulguları içermeyen olgular (non-nefrotik proteinüri, normal tansiyon, kreatinin normal, kresent yok) kan basıncını kontrol etmek ve proteinüriyi azaltmak için tek başına anjiyotensin inhibitörleri ile konservatif olarak tedavi edilebilirler [9]. İdiopatik immün kompleks aracılı MPGN için optimal immünosupresif tedavi bilinmemektedir, çünkü az sayıda randomize çalışma vardır [10-12]. Sıklıkla glukokortikoidlerin tek başına veya diğer immünsüpresif ajanlarla birlikte (sitotoksik ilaçlar, MMF, kalsinörin inhibitörleri) kullanımı önerilmektedir [13-15]. Pulse steroid tedavisi, özellikle çocuklarda daha az ciddi MPGN formlarında değerlendirilmiştir [16,17]. MPGN tip I olan 19 çocuğun 11'i başlangıçta pulse metilprednizolon ve 8'i oral prednizon ile tedavi edilmiş ve pulse steroid alan grupta SDBY gelişme oranı daha düşük saptanmıştır [16]. MMF ile ilgili çalışmalar oldukça azdır. Genç erişkinde yapılan çalışmalar [18-20], MMF'in prednizolon ile birlikte proteinürinin azalmasında ve kreatinin klirensinin düzelmesinde etkili olduğunu göstermiştir. Olgularımızda kötü prognostik bulgularının olması ve RAAS tedavisinin yeterli olmaması nedeniyle öncelikle pulse metilprednizolon tedavisini uygulandı. Devamında da prednizolona ek olarak MMF tedavisine başlandı. Her iki olgumuzda da proteinüride önemli ölçüde azalma ve kreatinin klirensinde anlamlı derecede düzelme saptandı.

Sonuç olarak, idiyopatik MPGN tip 1 çocuklarda kronik glomerülonefritin önemli bir nedeni olup, olguların önemli bir kısmı SDBY'ye gidebilmektedir. Tedavi, çocuklarda halen tartışmalıdır ve randomize klinik çalışmalar azdır. Olgular, kötü prognostik kriterlere sahip idiyopatik MPGN tip 1 olan iki çocuk hastanın pulse metilprednizolon ve MMF ile başarılı bir şekilde tedavi edilmesi nedeniyle sunulmuştur.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu olgunun hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.
**Hasta Onamı:** Yazılı onam alınmıştır.

**Conflict of Interest:** The authors declared no conflict of interest in the preparation and publication of this case.
**Informed Consent:** Written consent was obtained.

## KAYNAKLAR

1. Cansick JC, Lennon R, Cummins CL et al. Prognosis, treatment and outcome of childhood mesangiocapillary (membranoproliferative) glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant. 2004;19:2769-77. https://doi.org/10.1093/ndt/gfh484
2. Smith RJ, Alexander J, Barlow PN et al. New approaches to the treatment of dense deposit disease. J Am Soc Nephrol. 2007;18:2447-56. https://doi.org/10.1681/ASN.2007030356
3. Rennke HG. Secondary membranoproliferative glomerulonephritis. Kidney Int. 1995;47:643-56. https://doi.org/10.1038/ki.1995.82
4. Zand L, Fervenza FC, Nasr SH, Sethi S. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with autoimmune diseases. J Nephrol. 2014;27:165-71. https://doi.org/10.1007/s40620-014-0049-0
5. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis--a new look at an old entity. N Engl J

Med. 2012;366:1119-31.
https://doi.org/10.1056/NEJMra1108178
6. Nasr SH, Valeri AM, Appel GB, et al. Dense deposit disease: clinicopathologic study of 32 pediatric and adult patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4:22-32.
https://doi.org/10.2215/CJN.03480708
7. Little MA, Dupont P, Campbell E, et al. Severity of primary MPGN, rather than MPGN type, determines renal survival and post-transplantation recurrence risk. Kidney Int. 2006;69:504-11.
https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000084
8. Somers M, Kertesz S, Rosen S, et al. Non-nephrotic children with membranoproliferative glomerulonephritis: are steroids indicated? Pediatr Nephrol. 1995;9:140-144.
https://doi.org/10.1007/BF00860727
9. D'Amico G, Ferrario F. Mesangiocapillary glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol. 1992;2:159-66.
10. Alchi B, Jayne D. Membranoproliferative glomerulonephritis. Pediatr Nephrol. 2010;25:1409-12.
https://doi.org/10.1007/s00467-009-1322-7
11. Glassock RJ, Bargman JM, Palmer BF, et al. Nephrology Quiz and Questionnaire: 2009. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5:1141-60.
https://doi.org/10.2215/CJN.00540110
12. Fervenza FC, Sethi S, Glassock RJ. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: does it exist? Nephrol Dial Transplant. 2012;27:4288-94.
https://doi.org/10.1093/ndt/gfs288
13. Tarshish P, Bernstein J, Tobin JN, Edelmann CM Jr. Treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis with alternate-day prednisone--a report of the International Study of Kidney Disease in Children. Pediatr Nephrol. 1992;6:123-30.
https://doi.org/10.1007/BF00866289
14. Ford DM, Briscoe DM, Shanley PF, Lum GM. Childhood membranoproliferative glomerulonephritis type I: limited steroid therapy. Kidney Int. 1992;41:1606-12.
https://doi.org/10.1038/ki.1992.232
15. Braun MC, West CD, Strife CF. Differences between membranoproliferative glomerulonephritis types I and III in long-term response to an alternate-day prednisone regimen. Am J Kidney Dis. 1999;34:1022-32.
https://doi.org/10.1016/S0272-6386(99)70007-7
16. Bahat E, Akkaya BK, Akman S, et al. Comparison of pulse and oral steroid in childhood membranoproliferative glomerulonephritis. J Nephrol. 2007;20:234-45.
17. Bergstein JM, Andreoli SP. Response of type I membranoproliferative glomerulonephritis to pulse methylprednisolone and alternate-day prednisone therapy. Pediatr Nephrol. 1995;9:268-71.
https://doi.org/10.1007/BF02254181
18. Jones G, Juszczak M, Kingdon E, et al. Treatment of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis with mycophenolate mofetil and steroids. Nephrol Dial Transplant. 2004;19:3160-4.
https://doi.org/10.1093/ndt/gfh526
19. Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF, et al. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. Kidney Int. 2002;61:1098-1114.
https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00214.x
20. Bayazit AK, Noyan A, Cengiz N, Anarat A. Mycophenolate mofetil in children with multidrug-resistant nephrotic syndrome. Clin Nephrol. 2004;61:25-9.
https://doi.org/10.5414/CNP61025

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2019;9(3):255-258
doi:10.5222/buchd.2019.34976



# Psoas Abscess Accompanied by Neonatal Appendicitis: A Case Report

## *Neonatal Apandisite Eşlik Eden Psoas Apsesi: Olgu Sunumu*

**Mehmet Yücel**
**Fatma Hilal Yılmaz**
**Nuriye Tarakçı**
**Nazlı Dilay Gültekin**
**Hüseyin Altunhan**
**Hacı Hasan Esen**

**ABSTRACT**

*Neonatal appendicitis is a very rare event leading to acute abdomen manifestation in neonatal period, and is associated with high mortality rates. In these patients, symptoms and findings are not apparent, most of the time, urgent surgery is carried out without preoperative diagnosis; and diagnoses are made with intraoperative findings or pathological results. In the present case, a case with neonatal appendicitis that had psoas abscess with swelling and circulatory disorder in the right leg on the 15th day of life is presented.*

***Keywords:*** *Neonatal appendicitis, newborn, psoas abscess*

**ÖZ**

*Neonatal apandisit yenidoğan döneminde akut batın tablosuna yol açan çok nadir bir neden olup, yüksek mortalite oranıyla birliktedir. Belirti ve bulguların silik olduğu bu tabloda çoğu defa preoperatif tanı konulamadan acil cerrahiye gidilmekte, intraoperatif ya da patoloji sonucuyla karara varılmaktadır. Bu olguda, yaşamının 15. gününde sağ bacakta şişlik ve dolaşım bozukluğu ile prezente olan psoas apsesinin eşlik ettiği bir neonatal apendisit olgusu paylaşılmıştır.*

***Anahtar kelimeler:*** *Neonatal apandisit, yenidoğan, psoas apsesi*

**Alındığı tarih:** 07.02.2019
**Kabul tarihi:** 22.03.2019
**Online Yayın tarihi:** 06.12.2019

**Mehmet Yücel**
Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Neonatoloji Bölümü, Konya - Türkiye
mehmeyucel@gmail.com
**ORCİD:** 0000-0001-9975-8361

**F.H. Yılmaz** 0000-0002-1152-9773
**N. Tarakçı** 0000-0003-2444-4725
**N.D. Gültekin** 0000-0002-9624-1954
**H. Altunhan** 0000-0003-0264-8671
*Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye*

**H.H. Esen** 0000-0002-8559-2476
*Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Patoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye*

## INTRODUCTION

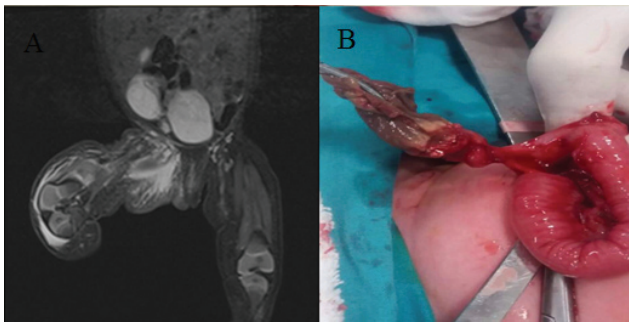
Appendicitis, which is rarely seen during neonatal period, is an acute abdominal emergency, which might be diagnosed based on intraoperative, pathology or autopsy findings, progressing with severe clinical manifestation, and operated without preoperative diagnosis. A total of 141 cases with neonatal appendicitis have been reported so far. This entity was firstly defined by Deiss in 1908 and 8 cases were from our country [1,2]. Mortality rates are high due to the delays in the diagnosis, and the complications associated with the surgery in cases with neonatal appendicitis in which the symptoms and symptoms are not apparent. In recent years, it has been observed that this rate has decreased to 18% from 28% with the differences in the treatment approaches [2,3]. In this case study, patient with neonatal appendicitis that had psoas abscess presenting with swelling and circulatory disorder in the right leg on the 15th day of life was presented.

## CASE

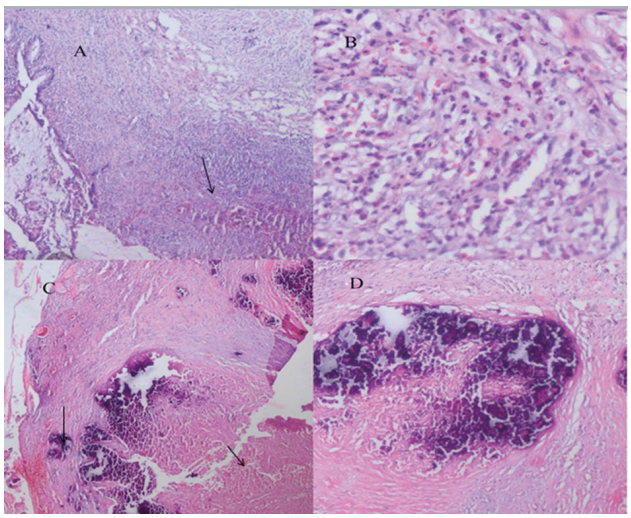
The 4500-gr female baby that was born from a 40-year-old mother in her 38th gestational week in her 3rd pregnancy with caesarian section was hospitalized in the neonatal service with swelling and

© 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)

purple skin mark on her right leg on the postnatal 15th day of life. In her physical examination, other system examinations of the patient were normal, and there was swelling and redness on her right thigh, and an increase of 3 cm in diameter and cyanosis in the inner part of the right thigh, the movements of the hip were painful and limited. Laboratory tests of the patient, whose vital signs were within normal limits,revealed higher WBC counts (21.600/mm$^3$) and C-reactive protein level (85 mg/L). Bilateral lower extremity venous color Doppler ultrasonographic examination resuılts were unremarkable. Two cystic lesions were detected in the abdominal Ultrasonography (USG). In the pelvic Magnetic Resonance Imaging (MRI), there was a lesion with septate measuring approximately 4x2.5 cm in the right lower quadrant (Figure 1A). The patient was diagnosed with intra-abdominal abscess and double




**Resim 1.**




**Resim 2.**

antibiotics were initiated for her. On the fourth day of the treatment, no clinical responses were seen, and in the laparotomy that was carried out for diagnostic purposes by the pediatric surgery, a dirty white moderately hard cystic lesion measuring 5x2x0.5 cm with a brown-colored wall on one side in the terminal ileum was detected. The adherent appendix was excised together adjacent part of the terminal ileum, and the neighboring psoas abscess was drained (Şekil 1B). In the histopathological examination of the excised material, collagenase tissues with necrosis and calcific degeneration involving a large part of the appendix tissue, and patchy areas of mixed inflammatory cell infiltration were detected (Figures 2A,B,C,D). Following the second day of operation, the symptoms of the patient regressed, and she was discharged with recovery.

## DISCUSSION

The cecal swelling, which emerges as a conical extension of the caudal part of the primitive intestine ring, is a tubular body that starts in the junction of the cecum tania in the right lower quadrant when the embryo is 12 mm in length, which eventually forms the appendix. In 95% of the cases, the appendix is located intraperitoneally, namely, behind the cecum in 65%, and at the pelvis in 30% of the cases, while in 5% of the cases, it is located in the retrocolic and retro-cecal area [4].

The much lower incidence of appendicitis in the neonatal period is explained with anatomically short-length appendix with a wide orifice being attached to the cecum with a funnel-like attachment, and the low possibility of intraluminal obstruction thanks to functional liquid diet used during neonatal period [5]. Since the symptoms and signs of appendicitis are not specific in the neonatal period, the diagnosis is delayed; and for this reason, the incidence of perforation enhances due to significantly increased number of anatomic and physiological factors when compared to other pediatric age groups. In anatomical and physiological terms, perforation and sepsis are seen frequently because of inadequate omentum volume, thinner appendix wall in the newborn, small size of

peritoneal cavity and the insufficiency of the defense mechanisms that would ensure the perforation to remain localized. The presence of perforation is the most important determinant of prognosis [1,2]. Increased perforation, faster progression towards peritonitis and following septic shock are associated with higher morbidity and mortality rates compared to other age groups. In our case, there was perforated appendicitis that limited itself together with psoas abscess; however, there were no clinically serious disease symptoms. In a retrospective single-centered study conducted in our country, 2 cases were seen, and in another study conducted on the frequency and etiology of perforated neonatal appendicitis, perforation was reported in 5% of the cases with neonatal appendicitis [6].

Necrotizing Enterocolitis (NEC), Hirschsprung's Disease (HD), Cystic Fibrosis (CF), meconium plug, inguinal hernia, umbilical hernia, gastroenteritis, Group B Streptococcal septicemia and chorioamnionitis are defined as the risk factors for neonatal appendicitis. It is considered that the obstruction depending on the meconium ileus on the basis of cystic fibrosis has an etiological role in the pathogenesis of appendix [7]. However, Karaman et al. [2] conducted a study in which they examined 128 cases with NA, and reported only one case with CF. Increased levels of immunoreactive trypsinogen were detected during CF screening program; however, samples of sweat were not collected because the patient was in the neonatal period, and the patient was followed-up for CF. Abdominal distension, vomiting, abdominal tenderness, restlessness or drowsiness and increased body temperature were the most common symptoms indicated in the reports published previously [8]. Symptoms and findings are similar to those of neonatal sepsis caused by other abdominal diseases. Since they are not specific, they may not give any clues for clinical diagnosis [2]. There were vomiting without bile, abdominal distension and right inguinal swelling in our patient. In abdominal radiography, pneumoperitoneum, free peritoneal fluid, thickened abdominal wall, and obliteration in the psoas margin may be seen. The primary diagnostic imaging methods in childhood for appendicitis are US and computed tomography. Although ultrasound has several limitations, it was shown that it was more effective than plain radiographies in showing intra-abdominal fluid, intestinal wall thickness and intestinal perfusion. The detection rate of appendicitis by US ranges from 22% to 98% because it is a user-dependent method [9]. There were no specific findings in the plain radiograms of our case. A cystic abdominal mass extending towards appendiceal lodge was detected in the abdominal US and pelvic MRI; however, appendicitis could not be diagnosed. The reason for preferring MRI instead of abdominal CT was to avoid the high radiation exposure that would occur in CT. Our patient could be diagnosed with the pathology result of the excision material after the operation.

The incidence of perforation is 85% in neonatal appendicitis; and the average time to diagnosis of perforated cases is 3.3±3 days after the onset of complaints. Our case was diagnosed on the 4$^{th}$ day after the postnatal 15$^{th}$ day when her complaints started. Appendiceal abscess or mass was described in 9 cases so far. Our patient is differentiated from other cases in the literature with atypical clinical presentation with swelling and circulatory disorder in the right leg.

Our patient did not present with severe clinical presentation, but with psoas abscess for the first time. A rapid decision-making process and a correct management jointly performed with surgery in cases with neonatal appendicitis significantly reduce mortality rates.

---

**Conflict of Interest:** There is no conflict of interest between the authors.

**Informed Consent:** Written informed consent was not obtained from the patients because the study was performed retrospectively.

---

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Hasta Onamı:** Çalışmanın retrospektif olarak gerçekleştirilmesi nedeniyle hastalardan yazılı onam alınmamıştır.

---

## REFERENCES


1. Raveenthiran V. Neonatal Appendicitis (Part 1): A Review of 52 caseswithAbdominalManifestation. J NeonatalSurg. 2015;4(1):4.
2. Karaman A, Cavuşoğlu YH, Karaman I, Cakmak O. Seven cases of neonatalappendicitiswith a review of the English languageliterature of thelastcentury. Pediatr SurgInt. 2003;19(11):707-9. https://doi.org/10.1007/s00383-003-1030-5
3. Arias-Llorente RP, Flórez-Díez P, Oviedo-Gutiérrez M, Suárez-Rodríguez M, Costa-Romero M, et al. Acute neonatal appendicitis: a diagnosis to consider in abdominal sepsis. J Neonatal Perinatal Med. 2014;7(3):241-6.
4. Sadler TW. Langman's Medikal Embryology. 6. ed., Philadelphia: Williams and Wilkins; 2006.
5. Arora NK, Deorari AK, Bhatnagar V, Mitra DK, Singhal PK et al. Neonatal appendicitis: A rarecause of surgicalemergency in pretermbabies. Indian Pediatr 1991;28:1330-3.
6. Saraç M, Bakal Ü, Aydın M, Tartar T, Orman A, Kazez A, et al. Neonatal gastrointestinal perforations: the 10-year experience of a reference hospital. Indian J Surg. 2017;79(5):431-436. https://doi.org/10.1007/s12262-016-1565-z
7. Managoli S, Chaturvedi P, Vilhekar KY, Gupta D, Ghosh S. Perforated acut eappendicitis in a term neonate. Indian J Pediatr. 2004;71(4):357-8. Review. https://doi.org/10.1007/BF02724108
8. Stifle D, Stallmach T, Sachet P. Acute appendicitis in neonates: complication or morguessuitgeneris? Pediatr SurgInt. 1998;14:122-123. https://doi.org/10.1007/s003830050457
9. Khan RA, Menon P, Rao KL. Beware of neonatal appendicitis. J Indian Assoc Pediatr Surg. 2010;15(2):67-9. https://doi.org/10.4103/0971-9261.70646

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2019;9(3):259-262
doi:10.5222/buchd.2019.38801



# Coincidence of Nemaline Myopathy and Agenesis of Corpus Callosum in a Newborn Infant: Case Report

## *Yenidoğanda Nemalin Miyopatisi ve Korpus Kallosum Agenezisi Birlikteliği: Olgu Sunumu*

**Sinem Akbay**
**Esra Ozer**
**Ozkan Ilhan**
**Berat Kanar**
**Seyma Memur**
**Gulden Diniz**
**Dilek Cavusoglu**
**Nihal Olgaç Dündar**

**ABSTRACT**

*The diagnosis of the hypotonia during neonatal period is difficult. In the neonatal period, acute illnesses and systemic diseases such as sepsis, congestive heart failure and inborn errors of metabolism should be considered in the differential diagnosis of the patients. Congenital disorders that affect nervous system can be the reason of hypotonia. Nemaline myopathy (NM) is a rare congenital myopathy, characterized with slowly progressive or nonprogressive muscle weakness and the inclusions known as nemaline rods characterized by rod-shaped structures (nemaline bodies) in muscle biopsy specimens. The disease can be presented with hypotonia, feeding problems, repeated respiratory infections, and arthrogryposis. Also, agenesis of corpus callosum (ACC) can result in an interhemispheric disconnection , neurologic problems such as mental retardation, and seizures. Unfortunately, there is no curative treatment for both of them. Herein, we report an infant who was admitted with generalized muscle weakness at the neonatal period and diagnosed as ACC with NM.*

***Keywords:*** *Agenesis corpus callosum, hypotonia, nemaline myopathy, newborn*

**ÖZ**

*Yenidoğan döneminde hipotonisitenin tanısı zordur. Yenidoğan döneminde, akut hastalıklar ve sepsis, konjestif kalp yetmezliği ve konjenital metabolik hastalıklar gibi sistemik hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Sinir sistemini etkileyen konjenital bozukluklar hipotonisitenin nedeni olabilir. Nemalin miyopatisi (NM), yavaş ilerleyen veya progresif olmayan kas zayıflığı ve kas biyopsisinde çubuk şeklindeki yapılar (nemalin cisimleri) ile karakterize olan, hipotoni, beslenme sorunları, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları ve artrogripozis ile karşımıza çıkabilen nadir bir konjenital miyopatidir. Ayrıca korpus kallozum agenezisi (ACC), hemisferler arasında bağlantısızlık yaratabilmekte, mental retardasyon, konvülziyon gibi nörolojik sorunlarla ortaya çıkabilmektedir. Ne yazık ki ikisi için de iyileştirici bir tedavi yoktur. Burada, yenidoğan döneminde yaygın kas güçsüzlüğüyle başvuran ve nemalin miyopatisi ile korpus kallozum agenezisi tanısı alan bir bebeği sunduk.*

***Anahtar kelimeler:*** *Korpus kallosum agenezisi, hipotonisite, nemalin miyopatisi, yenidoğan*

**Alındığı tarih:** 07.05.2019
**Kabul tarihi:** 23.08.2019
**Online Yayın tarihi:** 06.12.2019

**Sinem Akbay**
Tokat Devlet Hastanesi,
Neonatoloji,
Tokat - Türkiye
✉ sinemakbay@gmail.com
**ORCİD:** 0000-0003-1266-320X

**E. Ozer** 0000-0001-7791-1660
*Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji, Manisa, Türkiye*

**O. Ilhan** 0000-0002-6124-9796
*Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji, Muğla, Türkiye*

**B. Kanar** 0000-0001-7886-8932
*Mardin Devlet Hastanesi, Neonatoloji, Mardin, Türkiye*

**S. Memur** 0000-0001-6099-7496
*Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji, İstanbul, Türkiye*

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

**D. Cavusoglu** 0000-0003-4924-5300
*Afyon Kocatepe Üniversitesi, Pediatrik Nöroloji, Afyon, Türkiye*

**N. Olgaç Dündar** 0000-0002-5902-3501
*İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Pediatrik Nöroloji, 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)

## INTRODUCTION

Nemaline myopathy (NM) is a rare congenital myopathy defined by the presence of inclusions known as nemaline rods in muscle fibers and characterized with weakness, hypotonia, and depressed deep tendon reflexes. Muscle weakness is usually most severe in the face, neck, and the proximal limb muscles. Until now, six forms of the disease are known and classified by onset and severity of motor and respiratory involvement. It has an autosomal dominant or recessive inheritance pattern [(1)]. There is no curative treatment. The cause of death is usually due to respiratory failure [(2)]. Here, to our knowledge we present a newborn with NM and ACC as the first report on coincidence of ACC and NM in the literature.

## CASE REPORT

A male infant with a 34-week gestational age, and a birth weight of 2100 grams, was born to a 22-year-old woman by normal spontaneous vaginal delivery. His 1, and 5. minute-Apgar scores were 6, and 8 points, respectively. He was referred to neonatal intensive care unit after delivery due to hypotonicity. His prenatal history was unremarkable. The parents were first cousins and his five-year old brother was healthy. There was no family history of neuromuscular disease.

On admission, he was hypotonic and had a little spontaneous activity. There was bilateral chorioretinal atrophy. Serum creatinine kinase levels and the cerebrospinal fluid analyzes were normal. Cranial magnetic resonance imaging revealed the presence of a corpus callosum agenesis. Results of metabolic screening tests and the electroneuromyography (EMG) were within normal limits . Muscle biopsy was performed at the age of 142 days. Microscopic examination revealed the presence of red-black-colored, short rod-like structures which were condensed predominantly on small-sized myofibrils and compatible with nemaline myopathy. The patient was fed via orogastric tube because of swallowing problems. He died at the age of 10 months due to severe respiratory tract infection.

## DISCUSSION

Evaluation of neonatal hypotonia is sometimes very difficult. In the neonatal period, differential diagnosis must include acute illnesses and systemic diseases such as sepsis, congestive heart failure and inborn errors of metabolism. There are two large groups: the supraspinal conditions that can be called central hypotonia and the segmental conditions, which are more appropriately called motor unit hypotonia (originating from anterior horn cell with muscular involvement) [(3)].

Nemaline myopathy, is a rare form of congenital myopathy characterized by slowly progressive or nonprogressive muscle weakness and the presence of inclusions known as nemaline rods (Greek nema:thread) in skeletal muscle fibers [(4)]. By now, six forms of the disease are known and classified by onset and severity of the symptoms [(1,2)]. It can be presented with hypotonia, feeding problems, repeated respiratory infections, arthrogryposis multiplex congenita as in our case and muscle weakness which is usually most severe in the face, the neck flexors and the proximal limb muscles [(1,2,4)]. During the prenatal period, there can be some abnormalities including polyhydramnios, decreased fetal movements, abnormal presentation, preterm labor or fetal distress can be seen in neonatal onset of NM [(2)].

Corpus callosum transmits information between cerebral hemispheres. Alterations characterized by partial genesis or agenesis of the corpus callosum can generate an interhemispheric disconnection [(5,6)]. Common abnormalities in acallosal patients are mental retardation, seizures, ocular anomalies, gyral abnormalities, and hydrocephalus [(7)]. Infectious agents, hypoxia, and chromosomal and genetic factors have all been considered among the etiologies of ACC [(5)].

The coincidence of NM and ACC is rare. Although overlapping of neurological signs such as hypotonia, difficulty on feeding and developmental delay can be seen in both diseases, there are cardinal differences in their presentation, symptoms and physical examination findings. Muscle weakness is usually at the forefront in NM while ACC frequently presents with

delays in motor milestones and seizures. Muscle enzymes are usually normal in both conditions, but may be slightly elevated in NM [1]. ACC can be prenatally or postnatally diagnosed by using cranial ultrasonography or magnetic resonance imaging [5]. The EMG examination typically shows diverse features in NM patients monitored throughout the course of the disease. EMG usually shows normal or mild abnormalities at infancy [1,8].

Our patient was hospitalized due to hypotonia. Firstly, we excluded other diseases which can be presented with weakness. Corpus callosum agenesis was reported on MRI, but it could not explain the medical condition of our patient. So, we applied EMG to clarify the hypotonia. However, it did not help us to make definite diagnosis. Muscular biopsy is required for the definitive diagnosis of specific congenital myopathies [9]. Therefore, muscle biopsy was performed. The microscopic evaluation of muscle biopsy specimen of our patient revealed NM. Histopathological examination revealed red-black-colored, short rod-like structures which were condensed predominantly on small-sized myofibrils which was compatible with nemaline myopathy. The diagnosis of NM is based on the observation of characteristic rod-shaped structures (nemaline bodies) on muscle biopsy stained with Gomori trichrome dye [1].

NM is a clinically and genetically heterogeneous disorder [10]. Pathogenic variants in ten different genes have been identified, six of them encode protein components of the muscle thin filament, while three are involved in the protein turnover in the muscle sarcomere [1]. We also performed genetic analysis to support the diagnosis. But, no clinically relevant mutation was detected in the results of WES data.

Unfortunately, there is no spesific treatment of NM. Dietary tyrosine supplementation may improve bulbar function, activity levels, and exercise tolerance in NM [11]. Daily physiotherapy was performed for our patient, but muscle atrophy and contractures developed. Most of the children with NM die due to respiratory insufficiency or aspiration pneumonia. Morbidity from respiratory tract infections and feeding difficulties can be seen [2]. Our case was fed with orogastric tube and also had recurrent infections that was the cause of his death.

In the literature, motor and sensory neuropathy with ACC was detected by Dupre et al. in 2003 [12], Also, accompaniment of global cerebral atrophy, patchy white matter signal abnormalities, delayed myelination, pachygyria and diffuse leukomalacia to NM was reported by Ryan et al. [2]. But there is no case report related to coexistence of ACC with NM. Besides, bilateral chorioretinal atrophy was found during eye examination and this finding has not been reported in ACC or NM so far.

In conclusion; differential diagnosis of hypotonia in neonatal period is difficult. When hypotonia cannot be explained by the presence of agenesis of the corpus callosum, accompanying of muscle disorders such as nemaline myopathy should be remembered and muscle biopsy should be kept in mind even though serum creatinine and EMG are within normal limits.

**Conflict of Interest:** None.
**Informed Consent:** Obtained from the patient's relatives.

**Çıkar Çatışması:** Yoktur.
**Hasta Onamı:** Hasta yakınından onam alındı.

## REFERENCES

1. North KN, Ryan MM. Nemaline Myopathy. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al. editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017.
2. Ryan MM, Schnell C, Strickland CD, Shield LK, Morgan G, et al. Nemaline myopathy: a clinical study of 143 cases. Ann Neurol. 2001;50(3):312-20. https://doi.org/10.1002/ana.1080
3. John B, Bodensteiner JB. The evaluation of the hypotonic infant. Semin Pediatr Neurol. 2008;15(1):10-20. https://doi.org/10.1016/j.spen.2008.01.003
4. Sharma MC, Gulati S, Atri S, Seth R, Kalra V, et al. Nemaline rod myopathy: a rare form of myopathy. Neurol India. 2007;55(1):70-4. https://doi.org/10.4103/0028-3886.30433
5. Schulte T, Müller-Oehring EM. Contribution of callosal connections to the interhemispheric integration of visuomotor and cognitive processes. Neuropsychol Rev. 2010;20:174-90. https://doi.org/10.1007/s11065-010-9130-1

6. Banich MT, Shenker J. Investigations of interhemispheric processing: methodological considerations. Neuropsychology. 1994;8:263-77. https://doi.org/10.1037/0894-4105.8.2.263
7. Jeret JS, Serur D, Wisniewski K, Lubin RA. Clinicopathological findings associated with agenesis of the corpus callosum. Brain Dev. 1987;9:255-64. https://doi.org/10.1016/S0387-7604(87)80042-6
8. Youssef NC, Scola RH, Lorenzoni PJ, Werneck LC. Nemaline myopathy: clinical, histochemical and immunohistochemical features. Arq Neuropsiquiatr. 2009;67(3B):886-91. https://doi.org/10.1590/S0004-282X2009000500020
9. Floriach-Robert M, Cabello A, Simón De Las Heras R, Mateos Beato F. Neonatal hypotonia of muscular origin: analysis of 50 cases. Neurologia. 2001;16(6):245-53.
10. Gatayama R, Ueno K, Nakamura H, Yanagi S, Ueda H, et al. Nemaline myopathy with dilated cardiomyopathy in childhood. Pediatrics. 2013;131(6):e1986-90. https://doi.org/10.1542/peds.2012-1139
11. Ryan MM, Sy C, Rudge S, Ellaway C, Ketteridge D, et al. Dietary L-tyrosine supplementation in nemaline myopathy. J Child Neurol. 2008;23(6):609-13. https://doi.org/10.1177/0883073807309794
12. Dupré N, Howard HC, Mathieu J, Karpati G, Vanasse M, et al. Hereditary motor and sensory neuropathy with agenesis of the corpus callosum. Ann Neurol. 2003;54(1):9-18. https://doi.org/10.1002/ana.77777

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2019;9(3):263-267
doi:10.5222/buchd.2019.71354



# Akut Lenfoblastik Lösemili Çocuk Hastada G-CSF Kullanımına Bağlı Sweet Sendromu: Olgu Sunumu

**Ayşen Türedi Yıldırım**
**Hüseyin Gülen**
**Yeşim Yiğit**
**Peyker Temiz**

# *Sweet Syndrome due to G-CSF Use in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: Case Report*

**ÖZ**

*Sweet sendromu ateş, artralji, nötrofilik lökositoz ve daha çok yüzde ve üst ekstremitelerde ortaya çıkan ağrılı eritamatöz plaklar ve bu lezyon bölgelerinde dermiste yoğun nötrofilik infiltrasyon ile karakterize nadir görülen bir deri hastalığıdır.*
*Akut lenfoblatik lösemi tanısıyla tedavisi devam eden dokuz yaşında kız hasta yüksek ateş nedeni ile yatırıldı. Febril nötropeniye yönelik ampirik geniş spektrumlu antibiyotik ve granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) tedavileri başlandı. İzleminde antifungal tedavi eklenmesine rağmen, ateş yüksekliği kontrol altına alınamadı. G-CSF tedavisinin 14. gününde bacaklarda ortaya çıkan kırmızı, ağrılı döküntülerin biyopsisi sonucu Sweet sendromu ile uyumlu geldi. G-CSF tedavisi kesilerek intravenöz steroid başlanan olguda ateş kontrol altına alındı ve döküntüler kayboldu.*
*Uzun süre G-CSF kullanan ve uygun antibiyotik ve antifungallere rağmen, ateşi konrol altına alınamayan febril nötropenili hastalarda, eritematöz döküntüler geliştiğinde, Sweet sendromu akılda bulundurulmalıdır.*

***Anahtar kelimeler:*** *Akut lenfoblastik lösemi, Sweet sendromu, G-CSF, febril nötropeni*

**ABSTRACT**

*Sweet syndrome is a rarely seen disease characterized with fever, arthralgia, neutrophilic leukocytosis and painful erythematous plaques, and dense neutrophilic inifltration in dermis at lesion sites which occur mostly on the face and upper extremities.*
*A nine-year-old girl with a diagnosis of acute lymphoblastic leukemia was admitted to the hospital with high fever. Empirical broad spectrum antibiotic and granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) treatments were initiated for febrile neutropenia. Although antifungal therapy was added to the treatment during follow-up, hyperfebrile state could not be resolved. On the 14$^{th}$ day of G-CSF treatment, the result of the skin biopsy performed from red, painful eruptions seen on the legs was compatible with Sweet syndrome. G-CSF treatment was discontinued and intravenous steroids were started wit resultant control of fever, and resolution of the rash*
*Sweet syndrome should be kept in mind when erythematous rashes develop in patients with febrile neutropenia who have been using G-CSF for a long time and who have not been able to control their fever despite appropriate antibiotics and antifungals.*

***Keywords:*** *Acut lymphoblastic leukemia, Sweet syndrome, G-CSF, febrile neutropenia*

**Alındığı tarih:** 20.04.2019
**Kabul tarihi:** 20.05.2019
**Online Yayın tarihi:** 06.12.2019

**Ayşen Türedi Yıldırım**
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Tıp Fakültesi Hastanesi
Çocuk Hematoloji Bilim Dalı,
45030 Manisa - Türkiye
aysen_turedi@hotmail.com
**ORCİD:** 0000-0002-4451-5108

**H. Gülen** 0000-0002-5374-4957
**Y. Yiğit** 0000-0002-0255-1266
*Manisa Celal Bayar Üniversitesi*
*Tıp Fakültesi Hastanesi,*
*Çocuk Hematoloji Bilim Dalı,*
*Manisa, Türkiye*

**P. Temiz** 0000-0001-6308-0157
*Manisa Celal Bayar Üniversitesi*
*Tıp Fakültesi Hastanesi,*
*Patoloji Anabilim Dalı,*
*Manisa, 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)

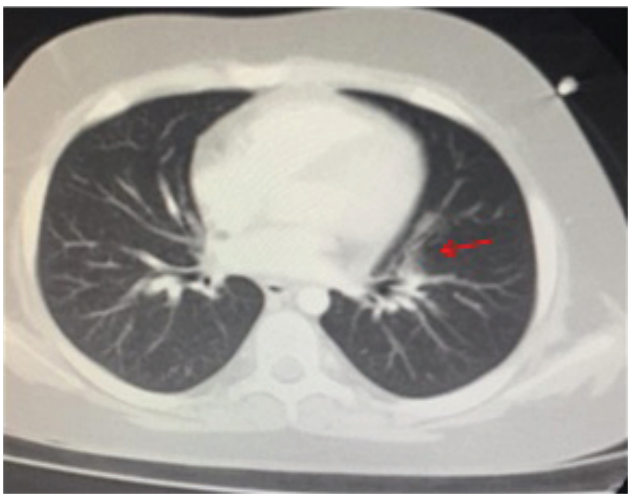
## GİRİŞ

Sweet Sendromu (SS) ilk kez 1964 yılında Dr. Robert Douglas Sweet tarafından akut febril nötropeni bir dermatoz olarak tanımlanmıştır. Tekrarlayıcı, ağrılı plak oluşturan inflamatuvar papuller, ateş, periferik kanda lökositoz ve dermal nötrofilik infiltratlar ile karakterizedir. Genellikle 30-50 yaşları arasında ortaya çıkar. Malignitelerle ilişkili, idiopatik ve ilaçlarla ilişkili olmak üzere üç tipi vardır. İdyopatik ve ilaçlarla ilişkili olan SS kadınlarda daha fazla görülür. Maligniteye eşlik eden SS olgularında çoğunlukla atipik deri belirtileri mevcuttur [(1)]. Burada akut lenfositik lösemi (ALL)'li dokuz yaş kız hastada granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) kullanımının tetiklediği bir SS olgusu sunulmaktadır.

## OLGU SUNUMU

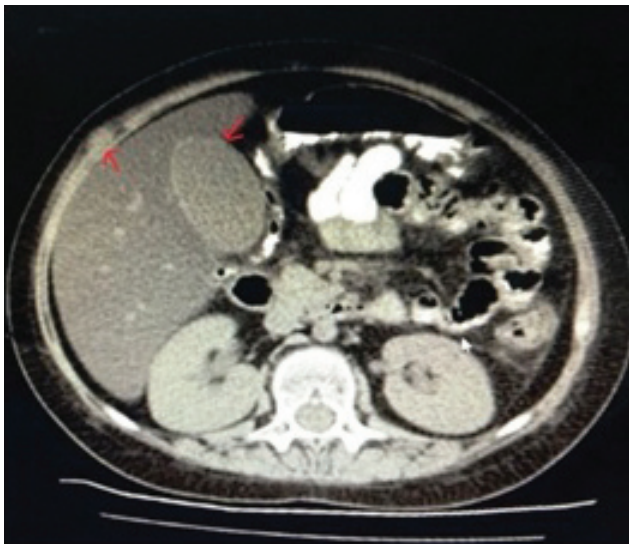
Akut lenfoblastik lösemi tanısı ile izlenen dokuz yaşındaki kız hastaya, ALL BFM-2009 kemoterapi protokolü, protokol II, faz I tedavisinin 29. günü tedavisinden (vinkristin 2 mg/m$^2$, doxorubisin 30 mg/m$^2$) üç gün sonra, ağır nötropeni saptanması üzerine (Kesin nötrofil sayısı:120/mm$^3$) 5 mcg/kg G-CSF başlandı. G-CSF tedavisinin dördüncü gününde ateş ve öksürük ortaya çıktı. Fizik muayenesinde, ağız içinde yaygın mukozit, akciğer oskultasyonunda, bilateral ince raller ve ronküs ile hepatomegali (kot altında 3 cm ele geliyordu) saptandı. Akciğer grafisinde özellik olmayan hastanın kültürleri alınarak, meropenem, amikasin, teikoplanin ve klaritromisin tedavisi başlandı. Febril nötropeninin devam etmesi üzerine tedavinin beşinci gününde lipozomal amfoterisin-B tedaviye eklendi. Kan ve idrar kültürlerinde üreme saptanmadı. Antibiyotik tedavisinin ikinci haftasında hala ateşi olan olguda, sağ kot kavsi ve midklavikuler hattın kesiştiği noktada, cilt altında yaklaşık 2 cm ağrılı, düzgün sınırlı kitle palpe edildi. Ultrasonografik değerlendirmede karın ön duvarında kas içinde bilobe görünümde yaklaşık 12x11 mm'lik heterojen hipoekoik periferik ve santral vaskülarite saptanan solid lezyon olarak saptandı. Kitle ile eşzamanlı alt ekstremitelerde yaklaşık 0,5x1 cm boyutta, belirgin makulopapüler, kırmızı, hassas, basmakla solmayan, palpabl, eritematöz 5-6 adet döküntü (Resim 1) ve üst ekstremitelerde aynı karakterde, yaklaşık 2-3 adet eritematöz döküntü ortaya çıktı. Ateş yüksekliğinin ve akciğer oskültasyon bulgularının sebat etmesi nedeniyle çekilen toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) solda perihiler alanda buzlu cam görünümü saptandı (Resim 2). Batın BT'sinde safra kesesinde hidrops ve karın ön duvarında kas içerisinde 1x1cm kitle saptandı (Resim 3). Döküntülerden beş gün

**Resim 1. Alt ekstremitede eritematöz plaklar.**

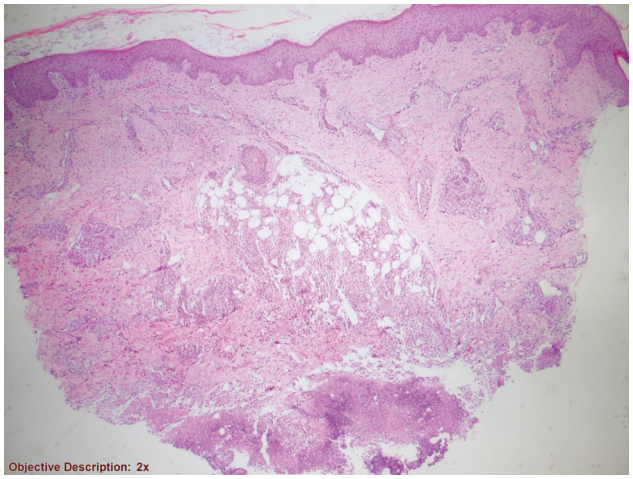


**Resim 2. Sol perihiler alanda lokal buzlu cam görünümü.**

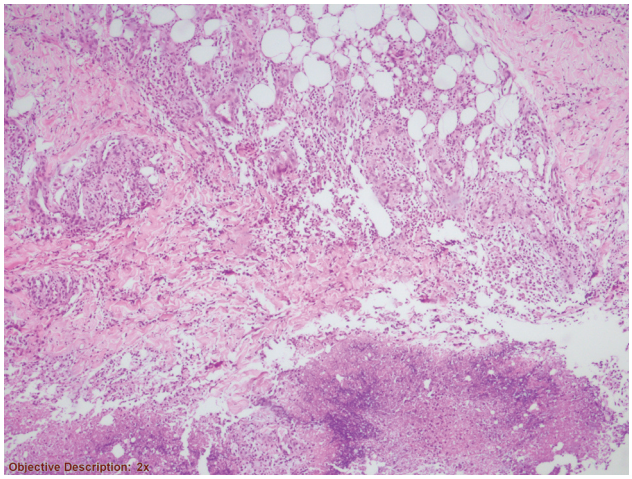
sonra sağ ayak bileğinde ortaya çıkan ağrı, hassasiyet ve şişliğin yumuşak doku USG sinde sıvı koleksiyonuna bağlı olduğu belirlendi. Antibiyotik tedavisinin 20. G-CSF tedavisinin 24. gününde hastanın cilt lezyonu biyopsisinde, yüzeyde ortokeratoz, hafif akantotik epidermis altında dermal damarlarda endotelyal belirginleşme, dermiste kollagen lifleri arasinda saçılmış nötrofil ve histiositler izlendi. Subkutan yağ dokuda yağ lobulunu tutan, baskın olarak nötrofillerden oluşan yoğun yangısal infiltrasyon ve derin alanlarda nekroz görüldü. PAS ve Gomorinin gümüş boyasıyla spesifik mikroorganizma saptanmadı. Bulgular derin sweet sendromu (nekrotizan sweet



**Resim 3. Batın BT de cilt altı kitle ve hidropik safra kesesi.**




**Resim 4. Dermiste kollagen lifleri arasında saçılmış nötrofil ve histiositler (HE,x20)**




**Resim 5. Subkutan yağ dokuda yağ lobülünü tutan, baskın olarak nötrofillerden oluşan yoğun yangısal infiltrasyon ve derin alanlarda nekroz (HE,x40)**

sendromu) ile uyumlu bulundu (Resim 4-5). Hastanın G-CSF tedavisi kesilerek intravenöz steroid tedavisi (40 mg/gün metilprednizolon) başlandı. Tedavinin ilk üç günü içinde cilt lezyonlarında, solunum bulgularında ve ateşinde gerileme oldu. Bir hafta sonra karın cildindeki nodüler lezyon tamamen kayboldu. Steroid tedavisi bir haftanın sonunda kesildi. Lezyonlarda rekürrens gözlenmedi.

## TARTIŞMA

Patogenezi halen tam olarak bilinmeyen SS, ağrılı plaklar oluşturan dermal nötrofilik infiltrasyon, ateş yüksekliği, lökositoz ile karakterize ve tekrarlayıcı olabilen bir tablodur . Son yıllarda sitokinlerin, özellikle İnterlökin-1 (IL-1)'in fazla salgılanmasının patogenezde rolü olduğu düşünülmektedir [1,2]. Interlökin-1, keratinositler, endotel hücreleri ve fibroblastlardan granülosit monosit koloni stimule edici faktör (GM-CSF) üretimini arttırmakta ve bu da nötrofil infiltrasyonuna neden olmaktadır. Hematolojik hastalıklarda sitokin salınımının deriyi infiltre eden malign hücrelerden kaynaklanabileceği ya da primer tümörden salınarak bir tür paraneoplastik sendroma yolaçabileceği de öne sürülmektedir [1,3]. Olgumuzdaki SS'nun ALL zemininde, ancak primer kanser veya paraneoplastik sendrom sonucu değil, G-CSF kullanımına sekonder geliştiği düşünülmüştür.

Tipik cilt lezyonları yüz, boyun, göğüs üst kısmı,

sırt ve ekstremitelerde yerleşen ağrılı, keskin kenarlı eritematöz plaklardır. Kanser ile ilişkili SS olgularında bül, ülser gibi atipik lezyonlar ve oral mukoza tutulumu gözlenebilir. Sık olmamakla birlikte, baş ağrısı, artralji, miyalji, halsizlik semptomlarıyla birlikte konjunktivit, episklerit, kemik, akciğer, böbrek, santral sinir sistemi, karaciğer ve kemik tutulumları izlenebilir [1]. Özellikle hematolojik maliynitelerde atipik lezyonlar ile birlikte kronikleşmeye eğilim sık görülür [4]. Hastamızda artralji ve akciğer tutulumu mevcuttu.

Sweet sendromunda lökositoz (nötrofili), sedimentasyon yüksekliği ve pozitif C reaktif protein sık görülen laboratuvar anormallikleridir. Kanser ile ilişkili SS'da anemi, trombositopeni ve lökopeni izlenebilir [1-4]. Özellikle hematolojik kanserli hastalarda lökositoz bulunmayabilir [5]. Olgumuzda lökositoz ve nötrofili yoktu. Ancak, ağır nötropenik olması nedeniyle G-CSF almaktaydı. Sweet sendromunun patogenezinde sitokinlerden özellikle IL-1, IL8, G-CSF ve GM-CSF'nin rolü olduğu bilinmektedir. G-CSF nötrofillerin üretimini, aktivasyonu, olgunlaşması ve kemotaksisini uyarır [6]. G-CSF uygulanması ile klinik arasındaki zaman üç gün ile bir hafta arasında değişmektedir [6,7]. Hastamızda G-CSF uygulamasının dördüncü gününde solunum bulguları ve ateş ile başlayan klinik tabloyu, iki hafta sonra karın cildinde nodüler lezyon, döküntü ve artralji izledi. Sweet sendromu tanısı için major ve minor kriterler kullanılmaktadır (Tablo 1). Klasik SS'nda her iki major kriter ve dört minor kriterden ikisinin bulunması gerekmektedir [1]. Olgumuz tanı için gerekli olan eritematoz döküntüler ve SS ile uyumlu biopsi bulguları ile iki major kriteri, hematolojik maliynite varlığı, 38°C'yi gecen ateş ve steroid tedavisine hızlı yanıt bulunması ile de üç minör kriteri karşılıyordu. Sweet sendromunun biopsi bulguları major kriterler arasındadır. Bu nedenle hem doğru tanı koyabilmek hem de tanıyı hızlandırabilmek için, patalog ile hastada düşünülen ön tanılar kesinlikle paylaşılmalıdır.

Sweet sendromunun tedavisinde ilk planda steroidler kullanılmaktadır. Tekrarlayan olgularda uzun süreli düşük doz steroid tedavisi gerekebilir [4]. Dirençli hastalarda potasyum iyodür, kolşisin, dapson, doksisiklin, klofazimin, klorambusil, aspirin, indometazin ve siklosporin diğer tedavi seçenekleridir [1,4]. G-CSF ilişkili SS'da ateş ve cilt lezyonları genellikle ilacın kesilmesinden sonra bile gerileyebilmektedir [8]. Hastamızda G-CSF kesilerek steroid tedavisi başlandıktan sonra ilk gün ateş yüksekliği kaybolmuş ve üçüncü gününde artralji ve döküntüleri gerilemiş, birinci hafta sonunda da karın cildindeki nodüler lezyon kaybolmuştur. G-CSF alan febril nötropenili kanser hastalarında, antibiyotiklere yanıtsız ateş yüksekliği yanısıra cilt lezyonları ve hatta iç organ tutulumları da eşlik ediyorsa ayırıcı tanıda bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar yanı sıra SS da kesinlikle düşünülmelidir.

**Tablo 1. Sweet sendromu tanı kriterleri.**

**Majör kriterler:**
1-Ani başlangıçlı ağrılı eritematöz papül ve plaklar
2-Histopatolojik kanıtlar: lökositoklastik vaskülit olmaksızın yoğun nötrofilik infiltrat

**Minör kriterler:**
1-Ateş> 38°C
2-Hematolojik veya diğer kanserler, inflamatuar hastalıklar ve gebelikle birliktelik, öncesinde üst solunum yolu veya gastrointestinal enfeksiyon ya da aşılama hikayesi
3-Sistemik kortikosteroid veya potasyum iyodür tedavisine hızlı yanıt
4-Anormal labaratuar bulguları (dört bulgudan üçünün olması; sedimantasyon>20 mm/saat, CRP pozitifliği, Lökosit>8000/$mm^3$ MNS>%70)

**Çıkar Çatışması:** Yoktur.
**Hasta Onamı:** Alınmıştır.

**Conflict of Interest:** None.
**Informed Consent:** Acquired.

## KAYNAKLAR

1. Akı T, Karıncaoğlu Y, Özcan H, Seyhan ME, Kalaycı B, Karadağ N. Büllöz lezyonların eşlik ettiği idiyopatik Sweet sendromu: Olgu tartışması. Journal of Inonu University Medical Faculty. 2010;11(4):255-8.
2. Bilgili SG, Karadağ AS, Çalka Ö, Bayram İ. Sweet sendromu: 31 hastanın klinik ve laboratuar bulgularının değerlendirilmesi. Türk Derm. 2013;47:33-8. https://doi.org/10.4274/turkderm.98470
3. Stevens GJ, Yutronic HJ, Pizarro OJ, Velozo PL. Sweet Syndrome in Pediatrics. A case report. Rev Chil Pediatr. 2018;89(4):511-5.
4. Evans AE, Sabroe RA, Liddell K. Lymphocytic infiltrates as a presenting feature of Sweet's syndrome with myelodysplasia and response to cyclophosphamide. Br J Dermatol.

2002;146:1087-90.
https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2002.04701.x
5. Tan E, Yosipovitch G, Giam YC. Bullous Sweet's syndrome associated with acute hepatitis B infection: a new association. Br J Dermatol. 2000;143:892-918.
https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2000.03810.x
6. Arbetter KR, Hubbard KW, Markovic SN, Gibson LE, Phyliky RL. Case of granulocytecolony-stimulatingfactor-induced Sweet's syndrome. Am J Hematol. 1999;61:126-9.
https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8652(199906)61:2<126::AID-AJH9>3.0.CO;2-8
7. Draper BK, Robbins JB, Stricklin GP. Bullous Sweet's syndrome in congenital neutropenia: association with pegfilgrastim. J Am Acad Dermatol. 2005;52:901-5.
https://doi.org/10.1016/j.jaad.2004.12.028
8. Nelis S, Azerad MA, Drowart A, Lewalle P, Efira A. Sweet's syndrome induced by pegfilgrastim during a myelodysplastic syndrome AREB2: A case report Rev Med Interne. 2019;40(4):258-61.
https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.11.007

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2019;9(3):268-270
doi:10.5222/buchd.2019.05658



# Sünnetten Önce Duchenne Musküler Distrofisi Tanısı: Çok Erken Bir Tanı

## *Diagnosis of Duchenne Muscular Dystrophy Before Circumcision: A Very Early Diagnosis*

**Serdar Ümit Sarıcı**
**Kübra Deretarla**
**Lütfiye İdil Emral**
**Çiçek Ceren**
**Hatice Ece Özütok**
**Demet Altun**
**Dilek Sarıcı**

**ÖZ**

*Duchenne Musküler Distrofisi (DMD), distrofin proteininin eksik veya kusurlu sentezinin neden olduğu X'e bağlı resesif bir bozukluktur. Etkilenmiş çocuklar doğumda ve erken sütçocukluğu döneminde nadiren semptomatiktirler ve tanı konması zordur hatta rastlantılara kalmıştır. Bu makalede, sünnet operasyonu öncesi rutin olarak yapılan genel anestezi hazırlıkları sırasında karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik saptanan ve etiyolojiye yönelik incelemede Duchenne musküler distrofisi tanısı konulmuş 5,5 aylık bir erkek olgu sunulmuş ve normal fizik muayene bulguları ile beraber herhangi bir nedenle karaciğer enzim yüksekliği saptanan küçük sütçocuklarında nadir görülen bu hastalığın da dikkate alınması ve daha ileri ve ayrıntılı tetkiklere girmeden önce serum CK düzeyinin ölçümü gibi basit biyokimyasal belirteçlerin hızlı ve kolay tanı koymada yararlı olacağının göz önünde bulundurulması gerektiği vurgulanmıştır.*

***Anahtar kelimeler:*** *Hipertransaminazemi, kreatinin kinaz yüksekliği, Duchenne muskuler distrofi*

**ABSTRACT**

*Duchenne muscular dystrophy (DMD) is an X linked recessive disorder caused by a deficient or defective synthesis of dystrophine protein. Children with DMD are rarely symptomatic at birth or in early infancy, and the diagnosis is extremely difficult to establish and even it is made by chance. In this article a 5.5-month-old infant in whom increases in liver function tests were detected in routine tests performed for general anesthesia and later diagnosed as Duchenne muscular dystrophy is presented. It has been emphasized that DMD, as a rare disease should be considered in etiological investigations in infants with elevations in liver function tests of any origin but with normal physical examination findings, and the utility of testing for simple biochemical markers such as creatinin kinase in establishing diagnosis before performing further detailed investigations should be kept in mind.*

***Keywords:*** *Hypertransaminasemia, increase in creatinin kinase, Duchenne muscular dystrophy*

**Alındığı tarih:** 05.04.2019
**Kabul tarihi:** 22.08.2019
**Online Yayın tarihi:** 06.12.2019

**Serdar Ümit Sarıcı**
Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Ankara, Türkiye
susarici@gmail.com
**ORCİD:** 0000-0003-0363-6584

**K. Deretarla** 0000-0002-9478-1463
**L. İ. Emral** 0000-0002-3775-4215
**Ç. Ceren** 0000-0001-8235-0124
**H. E. Özütok** 0000-0002-6202-4740
**D. Altun** 0000-0003-4061-8510
*Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi*
*Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları*
*Anabilim Dalı*
*Ankara, Türkiye*

**D. Sarıcı** 0000-0002-7671-3010
*Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi*
*Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Servisi*
*Ankara, Türkiye*

## GİRİŞ

Duchenne Musküler Distrofisi (DMD), distrofin proteininin eksik veya kusurlu sentezinin neden olduğu X'e bağlı resesif bir bozukluktur. DMD, en sık görülen musküler distrofi formudur. Görülme sıklığı 3,600 canlı doğumda birdir [(1)]. Bulgular genellikle oturma ve yürüme başladıktan sonra ortaya çıkar. Tanı koydurucu bulguları kaba motor gelişim basamaklarında gecikme şeklinde kendini gösterir. Hastanın oturduğu yerden kalkması sırasında ellerinden yardım alarak kendi üstüne tırmanır gibi yapması (Gowers belirtisi) bulgusu görülür. Etkilenmiş çocuklar doğumda ve erken sütçocukluğu döneminde nadiren semptomatiktirler ve tanı konması zordur hatta rastlantılara kalmıştır [(2)]. Bu makalede sünnet operasyonu öncesi rutin olarak yapılan genel anestezi hazırlıkları sırasında karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik saptanan ve etiyolojiye yönelik incelemede DMD tanısı konulmuş 5,5 aylık bir erkek olgu sunulmuş ve normal fizik muayene bulguları ile beraber herhangi bir nedenle karaciğer enzim yüksekliği saptanan küçük sütçocuklarında nadir görülen bu hastalığın da dikkate alınması gerekliliği vurgulanmıştır.

© 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)

## OLGU SUNUMU

Beş ay on altı günlük erkek hasta, sünnet öncesi genel anestezi hazırlıkları sırasında saptanan karaciğer fonsiyon testleri yüksekliğinin araştırılması amacıyla polikliniğimize başvurdu. Aktif yakınması olmayan hastanın fizik muayenesinde mental ve motor gelişimi yaşına uygun idi. Sistemik muayenesi normaldi. Özgeçmişinde idrar yolu enfeksiyonu nedeniyle 3 aylıkken intramusküler olarak gentamisin tedavisi aldığı öğrenildi. Soygeçmişinde 3. ve 4. dereceden iki akrabasında kas hastalığı olduğu belirlendi.

Biyokimyasal tetkiklerinde aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri sırasıyla 263 U/L ve 108 U/L olarak belirlendi. Hipertransaminazemi etiyolojisine yönelik tetkiklerden hepatit belirteçleri ve TORCH serolojisi negatif olarak saptandı, seruloplazmin: 8 mg/dl (5-18 mg/dl), alfa-1 antitripsin düzeyi: 95 mg/dl (80-210 mg/dl) olarak saptandı. Hipertransaminazemiye neden olabilecek kas hastalıkları açısından bakılan serum kreatinin kinaz (CK) düzeyi >8450 U/L idi. Bu CK yüksekliğini ve hastanın yaşı ile soygeçmişini dikkate alarak distrofin geni delesyonu/duplikasyonu taraması için kan örneği gönderildi. Analiz sonucunda DelE48-50 (ekzon 48-50 delesyonu) saptandı ve bu distrofin gen haritasına göre "nonsense" mutasyona yol açtığı için DMD tanısı düşünüldü.

## TARTIŞMA

ALT ve AST gibi karaciğer enzimleri gerek ameliyat hazırlıklarında gerekse kontrol ve tarama amaçlı ayaktan ve yatan hasta muayenelerinde en sık istenen laboratuvar tetkiklerindendir. Bizim olgumuzda da sünnet öncesi yapılan ameliyat hazırlıklarında karaciğer enzim yüksekliği tesadüfen saptanmıştır.

Hipertransaminazemide ilk akla gelen odak karaciğer patolojileri olsa da daha az oranla görülen nedenlerden birisi de kas kaynaklı patolojilerdir. Kas patolojilerinde özellikle serum AST ve daha az oranda ALT yüksekliği yanı sıra daha spesifik bir kas hastalığı belirteci olan CK yüksekliği de görülür [3]. CK kas hücrelerinde bulunan bir enzim olduğu için serum CK düzeyi, kas hastalıkları tanısında özellikle de DMD'de en değerli tarama testidir [4]. Kas hastalıklarında görülen hipertransaminazemi kas yıkımına bağlı olabileceği gibi [5], kas dışı dokulardaki distrofin geni varlığı da bu enzimlerdeki artışa katkı sağlayabilir [6]. Distrofin proteininin yokluğu, kas hücresindeki bazal membran stabilizasyonunu bozar. Buna bağlı bazal lamina ve hücre iskeletindeki bozukluklar kas hücresinin fonksiyonunun bozulmasına ve hücreden dışarı kas hücre enzimlerinin kaçışına neden olur [7]. Yine mitokondriden zengin kas hücrelerinde, hücresel fonksiyon gösteren AST ve ALT enzim değerleri de hücre harabiyetine bağlı olarak yükselir [4].

Rastlantısal transaminaz yüksekliğiyle başvuran olgularda iyi alınan öykudeki akraba evlilikleri veya akrabalarda kas hastalıklarının olması [8], iyi bir fizik muayene ile saptanan kas-iskelet sistemi gelişim anormallikleri ve klinik şüphe ile saptanan hipertransaminazemiye eşlik edebilecek yüksek serum CK düzeyi, klinisyeni miyopatilere yönlendiren önemli ipuçlarıdır [8,9]. Ancak bazı olgu serilerinde, aile öyküsü, perinatal veya gelişimsel hikayeleri distrofinopatiler ile uyumsuz olduğu halde transaminaz ve CK yüksekliği saptandıktan sonra klinik kuşku ile distrofinopati tanısı alan olgulardan bahsedilmiştir [10].

Olgumuzda da AST ve ALT'ye ilaveten CK yüksekliğinin saptanması ve eşzamanlı yapılan diğer tetkik sonuçlarının normal bulunması tanıya götürmüştür.

DMD'nin ilk klinik bulguları genellikle hastanın motor gelişim basamaklarında ve sıklıkla da yürümede gecikme şeklinde kendini gösterir. Kaba motor gelişim basamaklarında gecikmeler hastalığın geç süt çocukluğu döneminde bulgu vermesine neden olur [2,11]. Gowers belirtisi, gastrokinemius kasında psödohipertrofi gelişmesi, zeka geriliği ve kardiyomiyopati hastalığın diğer bulgularıdır. Zamanla hastalarda mevcut olan yürüme becerisinin kaybı görülür ve sonrasında da hastalık 20'li yaşlarda da ölümle sonuçlanır [11]. Ölüm çoğu kez solunum yetmezliğinden, sıklıkla solunum yolu enfeksiyonu veya ilerleyici kardiyomiyopatiye bağlı kalp yetmezliğinden kaynaklanır. Olgumuz çok erken süt çocukluğu döneminde tanı aldığı için tanı esnasında hastalıkla ilişkili muayene bulgusu saptanmadı. Bu denli erken tanı konmasının hem hastamızda zamanla ortaya çıkabilecek sorunların erken tanınmasına neden olacağı hem de

izlem ve tedavisinde kolaylıklar sağlayabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, çok erken sütçocukluğu döneminde muayenede eşlik eden majör motor gelişme geriliği gibi anormal muayene bulguları olmaksızın izole ve açıklanamayan transaminaz yükseklikliklerinde DMD gibi kas hastalıkları akla getirilmeli ve daha ileri ve ayrıntılı tetkiklere girmeden önce serum CK düzeyinin ölçümü gibi basit biyokimyasal belirteçlerin hızlı ve kolay tanı koymada yararlı olacağı dikkate alınmalıdır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

**Hasta Onamı:** Olgunun makaledeki bilimsel sunumu için ebeveynlerden izin alınmıştır.

**Conflict of Interest:** There is no conflict of interest belonging to authors.

**Informed Consent:** Informed consent was taken from the parents for the scientific presentation of the case in the article.

## KAYNAKLAR

1. Suthar R, Sankhyan N. Duchenne muscular dystrophy: A practice update. Indian J Pediatr. 2018;85:276-81. https://doi.org/10.1007/s12098-017-2397-y
2. Sarnat HB. Muscular dystrophies. In: Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Vaughan VC, eds. Nelson's Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2004. pp 2060-7.
3. Zhu Y, Zhang H, Sun Y, Li Y, Deng L, Wen X, Wang H, Zhang C. Serum enzyme profiles differentiate five types of muscular dystrophy. Dis Markers. 2015;2015:543282. https://doi.org/10.1155/2015/543282
4. Uğraş M, Küçük Ö, Yıldırım CK, Vitrinel A. Musküler distrofi ve transaminazlar. J Kartal TR. 2014;25:187-90. https://doi.org/10.5505/jkartaltr.2014.99705
5. Tay SK, Ong HT, Low PS. Transaminitis in Duchenne's muscular dystrophy. Ann Acad Med Singapore. 2000;29:719-22.
6. Kohli R, Harris DC, Whitington PF. Relative elevations of serum alanine and aspartate aminotransferase in muscular dystrophy. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005;41:121-4. https://doi.org/10.1097/01.WNO.0000161657.98895.97
7. Ozawa E, Hagivara Y, Yoshido M. Creatine kinase, cell membrane and Duchenne muscular dystrophia. Mol Cell Biochem. 1999;190:143-51. https://doi.org/10.1023/A:1006974613418
8. Demirçeken FG, Dereli E, Kuloğlu Z, Kansu A, Deda G, Girgin N. Serum aminotransferaz aktivite yüksekliğinin asemptomatik müsküler distrofi tanısındaki önemi. Türk Pediatri Arşivi. 2003;38:160-6.
9. Apa H, Kayserili E, Hızarcıoğlu M, Gülez P, Özsu E, Uran N, Diniz AG. Farklı başvuru nedenleri ile gelen ve rastlantısal transaminaz yüksekliği saptanan muskuler distrofili olgularımız. Tepecik Eğit Hast Derg. 2007;17:45-9. https://doi.org/10.5222/terh.2007.44538
10. Allen NM, Ewer A, Nakou V, Konstantoulaki E, Wraige E, Gowda V, Jungbluth H. Unusual presentation of dystrophinopathies in childhood. Pediatrics. 2018;141(s5):e20172391. https://doi.org/10.1542/peds.2017-2391
11. Beenakker EA, Maurits NM, Fock JM, Brouwer OF, van der Hoeven JH. Functional ability and muscle force in healthy children and ambulant Duchenne muscular dystrophy patients. Eur J Paediatr Neurol. 2005;9:387-39. https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2005.06.004

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2019;9(3):271-272
doi:10.5222/buchd.2019.82997



# Vascular Plug Embolization for the Treatment of Intralober Pulmonary Sequestration

**Murat Muhtar Yılmazer**
**Timur Meşe**
**Rahmi Özdemir**

## *İntralober Pulmoner Sekestrasyon Tedavisinde Vasküler Tıkaç Embolizasyonu*

**Alındığı tarih:** 20.03.2019
**Kabul tarihi:** 23.08.2019
**Online Yayın tarihi:** 06.12.2019

**Murat Muhtar Yılmazer**
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi EAH,
Çocuk Kardiyoloji Kliniği,
İzmir - Türkiye
drmuratmuhtar@hotmail.com
**ORCİD:** 0000-0003-0819-5829

**T. Meşe** 0000-0002-4433-3929
*Sağlık Bilimleri Üniversitesi,*
*İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi EAH,*
*Çocuk Kardiyoloji Kliniği,*
*İzmir, Türkiye*

**R. Özdemir** 0000-0002-2775-166X
*Dumlupınar Universitesi,*
*Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji,*
*Kütahya, Turkiye*

A 6-month-old girl was admitted to our hospital for inadequate weight gain and a systolic murmur detected during physical examination. A grade 1/6 systolic murmur best heard at the right second intercostal space was detected. She was weighing 6.5 kg (10-25 p). Other system examinations were normal. Lower extremity pulses were felt. Echocardiography revealed increased peak instantaneous gradient (20 mmHg) in the descending aorta. However, there was no evidence of obstruction by 2-dimensional echocardiography. We decided to perform conventional angiography to exclude coarctation. However, coarctation was not revealed on angiography. Surprisingly a large feeding artery originating from the abdominal aorta and supplying intralober pulmonary sequestration was detected (Figure 1). An intralober PS was drained by the right inferior pulmonary vein. The feeding artery branched 13 mm distal to its aortic insertion and the diameter of this artery initial branching was 6 mm. We discussed the patient with cardiovascular surgeons and transcatheter closure of the feeding artery was suggested as the final decision. Coils usually

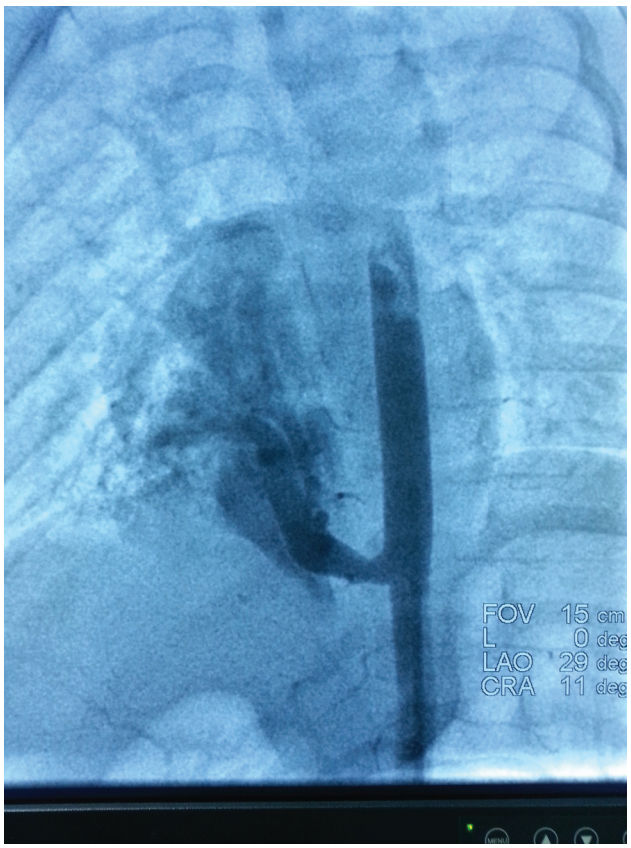



**Figure 1. Demonstrating a large feeding artery orginating from the abdominal aorta and fed to intralober pulmonary sequestration.**

© 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)

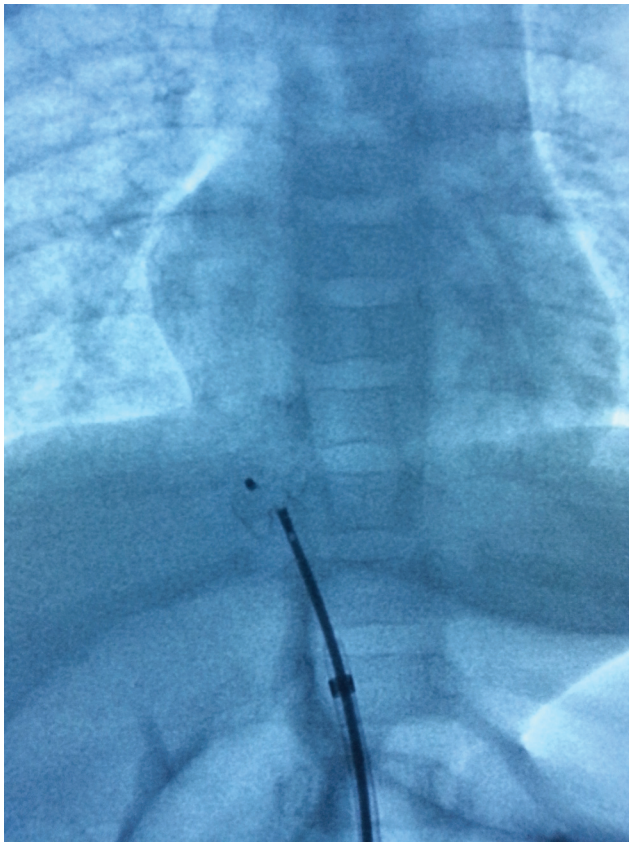


**Figure 2. Vasular plug placed before the branching into the feeding artery.**

were used for occlusion of the branches of feeding artery in previous reports. But we decided to use a vascular plug for occlusion of the main feeding artery proximal to its branching site. Two mm larger device (8mm CERATM vascular plug) was chosen and the plug was inserted into the feeding artery proximal to its branching (Figure 2). The procedure was performed without complications, and the feeding artery was completely occluded (Figure 3). The infant's body weight had increased and she had no respiratory problems or signs of heart failure during the follow-up of 8 months. Coil embolization of the feeding artery is reported as an alternative method for the treatment of extralobar and intralobar PS [(1)]. However residual leakage remains a high probability for the coil occlusion. Vascular plug is a self-expandable device that effectively, and completely occludes large vessels with high flow [(2,3)]. Vascular plug occlusion is a safe alternative method compared to surgery and to other embolization agents used in infants with PS.

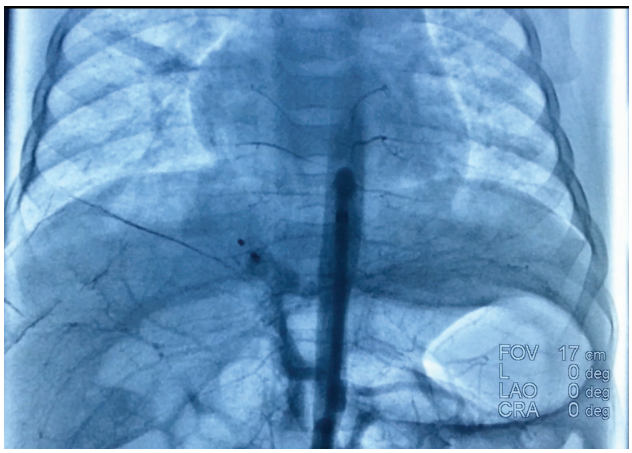



**Figure 3. Image showing the completely occluded feeding artery with vascular plug.**

## REFERENCES

1. Ganeshan A, Freedman J, Hoey ET, Steyn R, Henderson J, Crowe PM. Transcatheter coil embolisation: a novel definitive treatment option for intralobar pulmonary sequestration. Heart Lung Circ. 2010;19:561-5. https://doi.org/10.1016/j.hlc.2010.05.008
2. Herbert CE, Reddy SR, Lemler MS. Use of Amplatzer Vascular Plugs for the treatment of combined extralobar and intralobar pulmonary sequestration in a 5-year-old child. Cardiol Young. 2016;26:1441-4. https://doi.org/10.1017/S1047951116000901
3. Berthod PE, Chevallier O, Pottecher P, Gehin S, Sapin E, Loffroy R. Transcatheter embolization of a large aberrant systemic artery to an intralobar pulmonary sequestration using an Amplatzer vascular plug in an adolescent. Quant Imaging Med Surg. 2017;7:152-5. https://doi.org/10.21037/qims.2016.11.04

# YAZAR DİZİNİ / AUTHOR INDEX

**Cilt 9, 2019**


**A**
Abacı A, 191
Acar S, 191
Acunaş B, 149
Akbay S, 175, 259
Akça Çağlar A, 164
Akkaya G, 119
Aksay A.K, 239
Aksöz E, 10
Aktan G, 93
Aktaş S, 1
Aladağ Çiftdemir N, 149
Alaygut D, 211
Alkan Özdemir S, 143,175,245
Altun D, 268
Altunbaşak Ş, 229
Altunhan H, 255
Anıl M, 183
Apa H, 223,235
Arslan N, 29
Arslanoğlu İ, 199
Aslan M, 63
Atay Y, 119
Ay Y, 239
Ayaz D, 101
Aytekin B, 67
Ayvat P, 216

**B**
Balkan B, 63
Bayram N, 223,235,239
Bayram S.N, 60
Belverenli H, 125
Bilen Ç, 119
Bilgen H, 46
Bilgi P, 183
Bodur İ, 164
Bolova G, 17
Bolu F, 199
Bolu S, 199
Bor M, 175
Böber E, 191
Böncüoğlu E, 223,235
Büyüktiryaki M, 131

**C**
Can D, 167
Candan T, 60
Canpolat F.E, 131
Cartı Ö, 239
Cebeci I, 46
Cennetoğlu P, 46
Ceren Ç, 268

**Ç**
Çağlar İ, 60,223,235,239
Çalkavur Ş, 143,245
Çavuşoğlu D, 259
Çelik T, 10
Çelik T.C, 143
Çetin K, 29
Çetingök H, 63
Çetintaş N, 204
Çiftçi L, 29
Çolak A, 183
Çolak R, 143,245
Çölgeçen E, 67

**D**
Çuhacı Çakır B, 114
Demir K, 191
Demirag B, 239
Deretarla K, 268
Devrim İ, 60,223,235,239
Diniz G, 1,41,259
Doğan M.S, 81
Doğan V, 87
Duran R, 149
Duzgol M, 239

**E**
Ekmekci S, 211
Eliaçık K, 75
Elmalı F, 17
Emral L.İ, 268
Esen H.H, 255
Eyican E, 114

**G**
Gökben S, 93
Gökmen Yıldırım T, 143,245
Gözmen S, 239
Gül A, 79
Gülen H, 263
Güler Kazancı E, 160
Gülhan B, 53
Gültekin N.D, 255
Güngör A, 114
Güngördü E, 63
Gürel G, 67
Gürkan A, 204

**H**
Hergüner M. Ö, 229
Hilkay Karapınar T, 239

**İ**
İlhan Ö, 175,259
İncecik F, 229

**K**
Kadem N, 245
Kadıoğlu Şimsek G, 131
Kalkanlı O, 245
Kalkanlı O.H, 143
Kanar B, 175,259
Kanık M.A, 75
Kanık Yüksel S, 53
Kanmaz Kutman H.G, 131
Kanmaz S, 93
Karaarslan U, 34
Karacan C.D, 164
Karademir S, 87
Karadeniz Cerit K, 46
Karagöl C, 114
Karakurt N, 155
Karkıner Ö.A, 60
Kasap Demir B, 75
Kasap T, 79
Katipoğlu N, 34
Kavaklı K, 160
Kıymet E, 223,235
Koç G, 81
Korkut O, 10
Köse E, 29
Köse M, 143
Köylüoğlu G, 17
Köyyeri M, 63
Kulalı F, 87,143,245
Kutu A, 71
Küçük M, 34
Küçük Ü, 211

**M**
Memişoğlu A, 46
Memur Ş, 175,259
Meşe T, 34,271

**O**
Okur N, 131
Olgaç Dündar N, 259
Orbatu D, 211
Oymak Y, 160,239

**Ö**
Öden Akman A, 114
Öncel M.Y, 23
Önen Ö, 71
Öniz H, 41
Örün U.A, 87
Özbilek B.D, 60
Özçelik R.E, 29
Özdemir B, 29
Özdemir H, 46
Özdemir R, 34,271
Özdemir T, 17,211
Özek E, 46
Özek Erkuran H, 71
Özer E, 259
Özer E.A, 175
Özgür S, 87
Özkaya Parlakay A, 53
Özmen S, 114
Öztan M.O, 17
Öztürk B, 164
Öztürk F, 29
Öztürk H, 29
Özütok H.E, 268

**P**
Paketçi A, 191
Pekçevik Y, 75
Polat E, 245

**R**
Renda R, 249

**S**
Saide Şahin A, 216
Sancaklı Ö, 125
Sarıcı D, 268
Sarıcı S.Ü, 268
Say B, 23
Sayan A, 17,211
Saygı Emir N, 63
Serim Demirgören B, 137
Serin H.M, 93
Sertpoyraz F.M, 107
Sezgin Ersoy A, 114
Soner B.C, 216
Soysal Özdemir Z, 199
Sönmezgöz E, 79

**Ş**
Şahin S, 67

Şimşek E, 93
Şimşek N, 183

**T**
Tarakçı N, 255
Tekeli A, 164
Tekgül H, 93
Tekin E, 41
Temiz P, 263
Terzi Ö, 155
Tezer H, 53
Tosun Yıldırım H, 1,41
Tuncer O, 119
Turanoğlu M, 107
Turhan M, 229
Tuygun N, 164
Türedi Yıldırım A, 263

**U**
Uğur M.C, 160
Uraş N, 23

**Ü**
Üzüm Ö, 75

**V**
Vardı K, 75
Vatansever Ö, 149
Vergin C, 1,41,239

**Y**
Yangın Ergon E, 143,245
Yaralı N, 53
Yaşar Özbek N, 53
Yazıcı S, 10
Yektaş A, 63
Yıldırım A, 1
Yıldırım Kaplan M, 60
Yıldırım Ş, 245
Yıldız M, 143,245
Yıldızdaş D, 229
Yılmaz F.H, 255
Yılmaz M.M, 271
Yılmaz N, 10
Yılmaz Ö, 199
Yılmaz S, 93
Yılmazer Muhtar M, 34
Yiğit Y, 263
Yoldaş T, 87
Yücel M, 255

**Z**
Zeytinli Akşit M, 183
Zora F, 223
Zora F, 235

# KONU DİZİNİ

**Cilt 9, 2019**

**A**
Açık aspirasyon, 131
Adenoid hipertrofi, 125
Adolesan, 160
Agomelatonin, 216
Ağır travma, 17
Ağırlık, 29
Ağrı, 107
Akut dissemine ensefalomiyelit, 93
Akut lenfoblastik lösemi, 239, 263
Akut tarnsvers miyelit, 229
Alendronat, 191
Alerjik rinit, 125
Anaflaksi, 63
Anemi, 155, 183
Antidepresan, 216
Antipsikotikler, 137
Antropometrik, 29
Aortik ark anomalileri, 87
Appendektomi, 211
Atrioventriküler kapak yetmezliği, 119
Ayırıcı tanı, 1, 167

**B**
B12 vitanim eksikliği, 183
Balon valvuloplasti, 34
Bildirimi zorunlu bulaşıcı hastalık, 223
Bilgisayarlı tomografi, 81
Bisfosfonat, 191
Boy, 29
Bronkopulmoner displazi, 149
Bulaşıcı hastalık bildirimi, 223

**C-Ç**
CGAS, 137
Çocuk hasta, 204
Çocuk hastalıkları, 81
Çocuk psikiyatrisi, 71
Çocuk travma, 17
Çocuk, 10,53,67,114,211,223,229,235, 239,249
Çocukluk çağı, 1, 93

**D**
Demir eksikliği, 183
Demiyelinizan sendrom, 93
Deri prick test, 125
Digoksin zehirlenmesi, 245
Diyabet, 199
Doppler ekokardiyografi, 34
Doppler ultrasonografi, 75
Duchenne muskuler distrofi, 107, 268
Düşme, 204
25 (OH) D vitamini eksikliği, 23

**E**
Ekstübasyon başarısızlığı, 175
Ergenlik, 164
Erken başlangıçlı şizofrenik bozukluk, 137

**F**
Febril nötropeni, 239
Febril nötropeni, 263
Fenobarbital zehirlenmesi, 245
Fenotip, 167
Fetal anomali, 101
Folat eksikliği, 183

**G**
G-CSF, 263
Göz kapağı, 67
Göz, 114

H
Halk sağlığı, 155
Hasta kongresi, 199
Hayvan ısırığı, 235
Hemofili, 160
Hemoglobin A1c, 199
Hepatik ekinokkozis, 63
HIF-1A, 41
Hiperamonyemi, 143
Hiperfenilalaninemi, 29
Hipertransaminazemi, 268
Hipotonisite, 259
Histopatoloji, 211

**İ**
İbuprofen, 10
İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, 149
İnvazif bakteriyel enfeksiyon, 53

**K**
Kapalı aspirayon, 131
Kardiyak arrest, 63
Karın ağrısı, 75
Kemik mineral yoğunluğu, 191
Kestirim geçerliliği, 204
Klasik fenilketonüri, 29
Klinik bulgular, 229
Koku, 10
Komplet atrioventriküler tam blok, 119
Konjenital kalp hastalıkları, 87
Korpus kallosum agenezisi, 259
Kreatinin kinaz yüksekliği, 268

Kronik hastalık, 114, 191
Kuduz, 235

**L**
Liken planus, 67
Lösemi, 53

**M**
Makrositoz, 183
Mekanik ventilasyon, 131
Melatonin, 216
Membranoproliferatif glomerulonefrit, 249
Meme apsesi, 60
Miyokard performans indeksi, 34

**N**
Narkolepsi, 71
NCPAP, 175
Nedeni bilinmeyen ateş, 75
Nefroblastom, 41
Nefrotik sendrom, 249
Nekrotizan enterokolit, 46
Nemalin miyopatisi, 259
Neonatal apandisit, 255
Neonatal, 60
NIPPV, 175
Nonketotik hiperglisinemi, 143

**O**
Okul öncesi hışıltı, 167
Optik nörit, 93

**Ö**
Ölü doğum, 101
Ön ergen, 71

**P**
PANSS, 137
Paranazal sinüs, 81
Parasetamol, 10
Parkinson, 216
Parsiyel atrioventriküler septal defekt, 119
Pediatri, 155
Perinatal otopsi, 101
Pregabalin, 164
Prematüre bebek, 131
Prematüre, 46, 149
Preterm bebek, 175
Proteinüri, 249
Pseudomanas aeruginosa, 60
Psoas apsesi, 255
Pulmoner darlık, 34

**R**
Radyasyon, 81
Rat, 216
Respiratuar distres sendromu, 175
Risk faktör, 46, 53
Risk tanılama, 204

**S**
Sekonder osteoporoz, 191
Sıklık, 46
Sitomegalovirüs, 239
Skolyoz, 107
Solid yumuşak doku tümörleri, 1
Solunum sıkıntısı, 23
Suistimal, 164
Sürveyans, 223
Sweet sendromu, 263

**T**
Takayasu arteriti, 75
Tanı, 71
Tanısal yaklaşım, 1
Tat, 10
Tedavi uyumu, 160
Tedavi, 71
Tekerlekli sandelye, 107

**V**
Vasküler ring, 87
Vücut kitle indeksi, 29

**W**
Wilms tümörü, 41

**Y**
Yaralanma şiddeti skoru, 17
Yataklı tedavi, 137
Yaz okulu, 199
Yenidoğan, 23, 143, 245, 255, 259

**Z**
Zellweger sendromu, 143

# SUBJECT INDEX

**Volume 9, 2019**

**A**
Abdominal pain, 75
Abuse, 164
Acut lymphoblastic leukemia, 263
Acute disseminated encephalomyelitis, 93
Acute lymphoblastic leukemia, 239
Acute transverse myelitis, 229
Adenoid hypertrophy, 125
Adolescence, 164
Adolescent, 160
Agenesis corpus callosum, 259
Agomelatin, 216
Alendronate, 191
Allergic rhinitis, 125
Anaphylaxis, 63
Anemia, 155, 183
Animal bite, 235
Antidepressant, 216
Antipsychotics, 137
Antropometric, 29
Aortic arch anomalies, 87
Appendectomy, 211
Atrioventricular valve failure, 119

**B**
Balloon valvuloplasty, 34
Bisphonate, 191
Body mass, 29
Bone mineral density, 191
Breast abscess, 60
Bronchopulmonary dysplasia, 149

**C**
Cardiac arrest, 63
CGAS, 137
Child psychiatry,71
Child, 10,53,67,114,211,229,235,239, 249,268
Childhood, 1, 93
Chronic disease, 114
Chronic diseases, 191
Classical phenylketonuria, 29
Clinical findings, 229
Closed aspiration, 131
Communicable diseases, 223
Complete atrioventricular, 119
Computed tomography, 81
Congenital heat disease, 87

Cytomegalovirus, 239

**D**
Demyelinating syndrome, 93
Diabetes, 199
Diagnostic approach, 1
Diaognosis, 71
Differential diagnosis, 1,167
Digoxin intoxication, 245
Disease notification, 223
Doppler echocardiography, 34
Doppler ultrasonography, 75
Duchenne muscular dystrophy, 107
25 (OH) D vitamin deficiencies, 23

**E**
Early-onset schizophrenia, 137
Extubation failure, 175
Eye, 114
Eyelid, 67

**F**
Fall, 204
Febrile neutropenia, 239,263
Fetal anomaly, 101
Fever of unknow origin, 75
Folate deficiency, 183

**G**
G-CSF, 263

**H**
Height, 29
Hemoglobin A1c, 199
Hemophilia, 160
Hepatic echinococcosis, 63
HIF-1A, 41
Histopathology, 211
Hyperammonemia, 143
Hyperphenylalaninemia, 29
Hypotonia, 259

**I**
Invasive bacterial infection, 53
Ibuprofen, 10
Incidence, 46
Infectious disease reporting, 223
Injury severity score, 17
Inpatient treatment, 137
Insülin-like growth factor-1, 149
Iron deficiency, 183

**L**
Leukemia, 53
Liken planus, 67

**M**
Macrocytosis, 183
Mandatory infectious diseases, 223
Mandatory reporting, 223
Mechanical ventilation, 131
Melatonin, 216
Membranoproliferative glomerulonephritis, 249,268
Myocardial performance index, 34

**N**
Narcolepsy, 71
NCPAP, 175
Necrotizing enterocolitis, 46
Nemaline myopathy, 259
Neonatal appendicitis, 255
Neonatal, 60
Nephroblastoma, 41
Nephrotic syndrome, 249,268
Newborn, 23,143,245,255,259
NIPPV, 175
Nonketotic hyperglycinemia, 143

**O**
Open aspiration, 131
Optic neuritis, 93

**P**
Pain, 107
PANSS, 137
Paracetamol, 10
Paranasal sinüs, 81
Parkinson's disease, 216
Partial atrioventricular septal defect, 119
Patient congress, 199
Pediatric patient, 204
Pediatric trauma, 17
Pediatrics, 81, 155
Perinatal autopsy, 101
Phenobarbital intoxication, 245
Phenotypes, 167
Preadolescent, 71
Predictive validity, 204
Pregabalin, 164
Preschool wheeze, 167
Preterm infants, 131,175
Preterm, 46,149
Proteinuria, 249,268
Pseudomanas aeruginosa, 60
Psoas abscess, 255
Public health, 155
Pulmonary stenosis, 34

**R**
Rabies, 235
Radiation, 81
Rat, 216
Respiratory distress syndrome, 175
Respiratory distress, 23
Risk factor, 53
Risk factors, 46
Risk identification, 204

**S**
Scoliosis, 107
Secondary osteoporosis, 191
Severe trauma, 17
Skin prick test, 125
Smell, 10
Solid soft tissue tumors, 1
Stillbirth, 101
Summer school, 199
Surveillance, 223
Sweet syndrome, 263

**T**
Takayasu arteritis, 75
Taste, 10
Total block, 119
Treatment compliance, 160
Treatment, 71

**V**
Vascular ring, 87
Vitamin B12 deficiency, 183

**W**
Weight, 29
Wheelchair, 107
Wilms tumor, 41

Z
Zellweger syndrome, 143