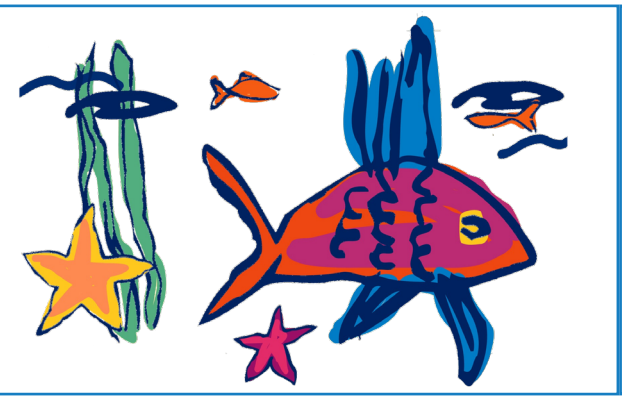
İZMİR DR. BEHÇET UZ
ÇOCUK HASTANESİ'NİN
YAYIN ORGANIDIR.

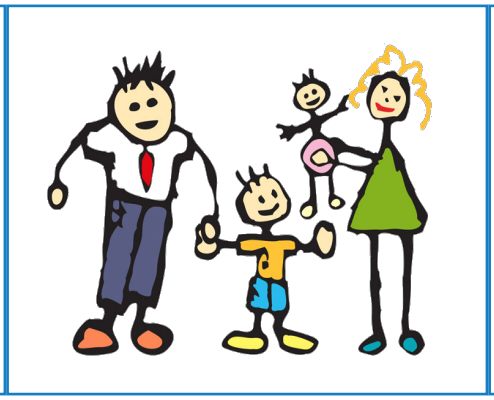
Aralık / December 2020
Cilt / Volume 10
Sayı / Issue 3

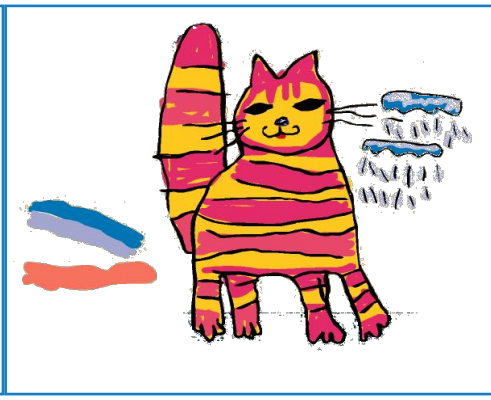
ISSN 2126-2372
e-ISSN 1309-9566

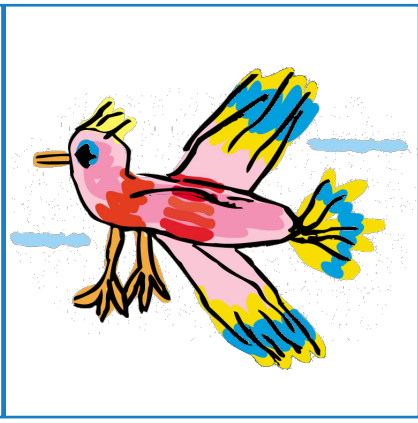
İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi

Journal of Dr. Behçet Uz Children's Hospital









www.behcetuzdergisi.com

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 2020
Cilt / Volume 10
Sayı / Issue 3

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

Baş Editör / *Editor in Chief*
Behzat ÖZKAN
S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Kliniği, İzmir, Türkiye
ozkan.behzat@gmail.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)

Ayhan Abacı
Zehra Hilal Adıbelli
Gül Aktan
Safiye Aktaş
Özge Altun Köroğlu
Murat Anıl
Hurşit Apa
Suna Asilsoy
Mustafa Bak
Veysel BAŞ
Nuri Bayram
Özlem Bekem Soylu
İlknur Bostancı
Demet Can
Ebru Canda
İlker Devrim
Nida Dinçer
A.Gülden Diniz Ünlü
Fahinur Ertuğrul
Mustafa Fazıl Gelal
Nesrin Gulez
Rana İşgüder
Sema Kalkan Uçar
Gülser Kılınç
Timur Meşe
Aşan Önder
Hasan Tekgül
Ayşen Türedi Yıldırım
C. Şule Ünsal Karkıner
Murat Muhtar Yilmazer

Danışma Kurulu / *Advisory Board*

Prof. 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

Doç. Dr. Elif Güler KAZANCI
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Kliniği, Bursa, 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

Prof. 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

www.behcetuzdergisi.com

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

Prof. 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**)" 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**)"

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/2IJkey3). If title of the journal is not contained in these lists, it should be written in full. If Vancouver format is employed in the website you used for references, then copy-pasting of the reference in your reference list is recommended. References indicated in the text should be written in compliance with the below-mentioned sample statements:

Journal:

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

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

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

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

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

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

Supplement:

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

Book:

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

If any information about the editor is available:

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

A chapter in the book:

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

Translated book:

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

A chapter in a translated book:

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

Electronic book:

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

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

Electronic report/document:

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

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

Dissertations/Theses:

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

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

SUBMISSION AND RETRACTION OF THE MANUSCRIPTS

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

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

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

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

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

www.behcetuzdergisi.com

İçindekiler / *Contents*

Derleme / Review

Atopik Dermatitte Alerjenlerin Rolü
The Role of Allergens in Atopic Dermatitis
Suna Asilsoy, Serdar Al **197-202**

Transfüzyon İmmünolojisi
Transfusion Immunology
Fahri Yüce Ayhan, Hasan Ağın **203-209**

Epilepsili Çocuklarda Ketojenik Parenteral Beslenmede Klinik Uygulama
Clinical Practice in Ketogenic Parenteral Nutrition in Children With Epilepsy
Aycan Ünalp, Gürkan Gürbüz, Zeynep Akışın **210-218**

Klinik Araştırmalar / Clinical Investigations

Oral Kandida Sıklığı ve Türlerinin Şiddetli Erken Çocukluk Çağı Çürüğü ile İlişkisi: Mikrobiyolojik İn-Vivo Çalışma
Incidence of Oral Candidiasis, and the Relationship of Oral Candida Species with Severe Early Childhood Caries: A Microbiological In Vivo Study
Gülçin Bulut, Yelda Sorguç **219-224**

Doğumsal Böbrek ve Üriner Sistem Anomalisi Olan Çocuklarda Risk Faktörleri
Risk Factors in Children with Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract
Nuran Çetin, Aylin Gençler **225-230**

Tiroid Fonksiyon Testlerinde Anormallik Saptanan Çocukların Özellikleri ve Tanısal Dağılımı
The Characteristics of Children with Abnormalities Detected in Thyroid Function Tests, and Distribution of Diagnoses
Elif Çelik, Ayşe Anık **231-238**

Konjenital Hipotiroidi Olgularının Etiyolojik Değerlendirilmesi
Etiological Evaluation of Congenital Hypothyroidism Cases
Ayşe Anık, İlkay Bahar Balaban Berber, Tolga Ünüvar, Ahmet Anık **239-244**

Pediyatrik Palyatif Bakımda Etiyoloji: Tek Merkez Deneyimi
Etiology in Pediatric Palliative Care: A Single Center Experience
Nilgün Harputluoğlu, Ünsal Yılmaz, Tanju Çelik **245-250**

Do Intratumoral and Peritumoral Apparent Diffusion Coefficient (ADC) Values Have A Role in the Diagnosis of Pediatric Brain Tumors?
İntratümöral ve Peritümöral ADC (Apperent Diffusion Coefficient) Değerlerinin Pediatrik Beyin Tümörlerinin Tanısında Önemi Var mıdır?
Güleç Mert Doğan, Ahmet Sığırcı, Sevgi Taşolar, Aslınur Cengiz, Hilal Er Ulubaba, Selami Çagatay Önal, Neşe Karadağ **251-259**

www.behcetuzdergisi.com

İçindekiler / Contens

Astımlı Çocuğu Olan Annelerin Astım Hakkındaki Bilgi Düzeyleri
Knowledge Levels of Mothers of Asthmatic Children About Asthma
Şükrü Çekiç, Yakup Canıtez, Hakan Küçüker, Yasin Karalı, Fatih Çiçek, Nihat Sapan **260-266**

Congenital Disorder of Glycosylation: Clinical and Molecular Characteristics of 9 Patients from Turkey
Konjenital Glikozilasyon Defektleri: Türkiye'den 9 Hastanın Klinik ve Moleküler Özellikleri
Melis Köse, Engin Köse, Mehtap Kağnıcı, Hande Gazeteci Tekin, Burçin Özen, Taha Resid Özdemir, Özgür Kırbıyık, Hüseyin Onay, Ünsal Yılmaz, Aycan Ünalp **267-273**

Investigation of Short and Long-Term Complications of Respiratory System After Esophageal Atresia and/or Tracheoesophageal Fistular Surgery
Özofagus Atrezisi ve/veya Trakeoözofageal Fistül Cerrahisi Sonrası Solunum Sistemi Erken ve Geç Dönem Komplikasyonlarının İncelenmesi
Gökçen Kartal Öztürk, Aykut Eşki, Esen Demir, Figen Gülen **274-280**

MR T2* Evaluation of the Hepatic and Myocardial Iron Deposition in Thalasemia Major Patients and the Correlation of the Results with Serum Ferritin Levels and Cardiac Functions
Talasemi Major Hastalarında Kardiyak ve Karaciğer Demir Birikiminin T2 Manyetik Rezonans Görüntüleme ile Değerlendirilmesi ve Sonuçların Serum Ferritin Değerleri ve Kardiyak Fonksiyonlar ile Korelasyonu*
Dilek Öncel, Aysun Çakır, Güray Öncel **281-289**

Let's Prefer the Pain Reducing Intervention, Buzzy or ShotBlocker: A Randomized Controlled Trial
Ağrıyı Azaltan Girişimi Tercih Edelim, Buzzy veya ShotBlocker: Bir Randomize Kontrollü Araştırma
Burcu Aykanat Girgin, Eda Aktaş, Derya Kılınç, Duygu Gözen **290-298**

Referans Bir Çocuk Hastanesine Zehirlenme Yakınması ile Başvuran Çocuk Hastaların Analizi
Analysis of Pediatric Patients Presenting to a Reference Child Hospital with Complaint of Poisoning
Gökhan Ceylan, Meliksah Keskin, Özlem Sandal, Gaffari Tunç, Nilden Tuygun, Gonca Yılmaz **299-305**

Olgu Sunumu* / *Case Report

Diazoksit Tedavisine Bağlı Nadir Bir Yan Etki: Pulmoner Hipertansiyon
A Rare Side Effect of Diazoxide Therapy: Pulmonary Hipertension
Alper Hazım Gürsu, Emine Azak, Eda Mengen, Sevim Ünal, İbrahim İlker Çetin **306-308**

Süt Çocuğunda Büllöz Mastositoz: Olgu Sunumu
Bullous Mastocytosis In Infants: A Case Report
Selim Ayvacı, Malik Ergin, Özge Besci, Canan Şule Karkiner, Davi Habif, Rana İşgüder **309-314**

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

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2020;10(3):197-202
doi:10.5222/buchd.2020.37980

Derleme / *Review*

Atopik Dermatitte Alerjenlerin Rolü

Suna Asilsoy
Serdar Al

The Role of Allergens in Atopic Dermatitis

ÖZ

Atopik dermatit, genetik ve çevresel faktörlerin etkisinde gelişen, çoğunlukla süt çocukluğu döneminde başlayan kronik bir cilt hastalığıdır. Atopik yürüyüş olarak tanımlanan sürecin en baştaki basamağıdır. Astım ve alerjik rinit gibi alerjik hastalıkların gelişiminin erken işareti olabilir. Özellikle atopisi olan gıda ve inhalan alerjenlere duyarlılık saptanan hastalarda diğer atopik hastalıkların ortaya çıkması daha sık görülür. Bu duyarlanmaların atopik dermatit'teki rolü tartışmalı olsa da hastaların bir kısmında egzematöz deri lezyonlarını tetikleyebileceği belirlenmiştir. Bu derlemede, atopik dermatitte alerjenlerin rolü güncel literatür eşliğinde değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: *Atopik dermatit, alerjen, çocuk, besin alerjisi*

ABSTRACT

Atopic dermatitis is a chronic skin disease that develops under the influence of genetic and environmental factors and usually starts in infancy. It is the first step of the process defined as atopic march. It can be an early sign of the development of allergic diseases such as asthma and allergic rhinitis. Especially in patients with atopic sensitivity to food and inhalant allergens, the emergence of other atopic diseases is more common. Although the role of these sensitivities in atopic dermatitis is controversial, it has been determined that some patients may trigger eczematous skin lesions. In this report, the role of allergens in atopic dermatitis are reviewed in the light of current literature.

Keywords: *Atopic dermatitis, allergen, children, food allergy*

Received/Geliş: 05.02.2019
Accepted/Kabul: 04.08.2020
Published Online: 22.12.2020

Suna Asilsoy
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve
İmmunoloji Bilim Dalı,
İzmir, Türkiye
✉ suna.asilsoy@deu.edu.tr
ORCİD: 0000-0002-4235-0995

S. Al 0000-0002-4846-6761
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve
İmmunoloji Bilim Dalı,
İzmir, Türkiye

GİRİŞ

Atopik dermatit (AD), uzun yıllar sadece klinik bir tanımlama olarak bilinmiş, son dönemlerde yapılan çalışmalarla etiyoloji ve patogenezinde önemli ilerlemeler sağlanmıştır. 20. yüzyılda egzemanın alerjik rinit ve astımla birlikteliğinin saptanması "alerjik triad" olarak tanımlanmasına neden olmuştur. Atopik dermatit 1933 yılında Wise ve Sulzburger [1] tarafından iyileşme ve alevlenme dönemleri ile seyreden, derinin inflamatuar ve kronik bir hastalığı olarak tanımlanmıştır. Prevalansının çocuklarda % 15-20, yetişkinlerde %1-3 olduğu tahmin edilmektedir ve insidansı son yıllarda sanayileşmiş ülkelerde 2-3 kat artmıştır [2].

Klinikte iki farklı egzama varyantı tanımlanabilir: bunlardan biri atopik olan, daha çok çocuk ve genç erişkinlerde görülen, altta yatan inflamasyonda total IgE yüksekliği ve IgE ilişkili reaksiyonların olduğu "atopik form" diğeri ise yüksek spesifik IgE içermeyen yani alerjenin olmadığı "nonatopik form"dur.

Atopik olan form atopik yürüyüşün ilk bulgusu olup batı tarzı yaşayan toplumlarda daha sık görülür genellikle erken bebeklik dönemde başlar ve sıklığı %20-25 arasındadır [2,3]. Bu tipte erişkin başlangıçlı AD daha nadirdir (etkilenen erişkinlerin %9-14) [4]. Etkilenen bireylerin %85'inde 5 yaşından önce, %60'ında yaşamın ilk yıllarında görülür [3]. Alerjenlere gelişen erken duyarlılık ve hastalığın ağır olması AD'in persistan olmaya hatta yaşam boyu sürmeye eğilimli olduğunu gösteren bir bulgudur.

Non-atopik dermatit (intrensek, IgE kaynaklı olmayan) terimi ise IgE duyarlanması ile ilişkisiz atopik dermatiti tanımlar. Bu grupta, atopik olan çocuklara göre astım gelişme riski daha düşüktür. Okul öncesi çocuklarda ve erişkinlerde daha sıktır. AD olan çocuklarda non-atopik dermatit %45-65, erişkinlerde ise %40 olarak saptanmıştır [5,6].

© 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)

Atopik Dermatitte Alerjenlerin Rolü

AD, deri bariyerinde defekte ve bozulmuş immun yanıta neden olan genetik yatkınlık ile alerjen, iritan ve mikroplar gibi çeşitli çevresel tetikleyiciler arasındaki kompleks patolojik etkilenme sonucu oluşur [7]. Hastalığın altta yatan nedeni tam olarak anlaşılamasa da son yıllarda alerjenlerin rolü daha çok açıklığa kavuşmuştur. Özellikle çocuklarda alerjik komponentlerin önemini gösteren pek çok bulgu elde edilmiştir. Alerjenlerin birçoğu suçlanmakla birlikte çalışmaların büyük bir kısmı gıda alerjileri (GA) üzerine odaklanmıştır.

Genetik yatkınlık AD'in patogenezinde çok önemli rol oynar. Çoğunluğu deri bariyer fonksiyonunu kodlayan, ayrıca innate ve adaptif immun yanıtta rol oynayan çeşitli genler tanımlanmıştır [8]. Bir epidermal yapısal protein olan filagrini (FLG) kodlayan genin mutasyonun epidermal disfonksiyonda anahtar rol oynadığı ve AD riskinde artışa neden olduğu gösterilmiştir [9]. Filagrin, AD'de genetik bağlantısı en çok araştırılan proteindir. Ancak yine de FLG mutasyonu ile AD arasındaki ilişkide aydınlatılamayan noktalar vardır. AD'li hastaların hepsinde FLG mutasyonu yoktur, ya da FLG mutasyonu olan hastaların bir kısmında AD yoktur. Ancak FLG mutasyonu olan ve AD olan hastalarda hastalık erken başlangıçlı, ağır ve persiste olmaya eğilimlidir. Bu hastalarda alerjik duyarlanma ve astım daha fazladır [10]. Güncel yapılmış çalışmalarda deri bariyer fonksiyonu (yani FLG, FLG - 2, SPINK5) ve doğal/adaptif bağışıklık (yani IL - 4, IL - 13, DEFB1) ile ilişkili genlerdeki mutasyonların sıklığı ve türündeki değişikliklerin, AD'in insidansını ve ciddiyetini etkileyebileceği gösterilmiştir8. Epidermal bariyer fonksiyon bozukluğu AD'in önemli bir özelliğidir. Bu olay transepidermal su kaybı yanı sıra alerjenler, mikroorganizmalar, iritanlar gibi çeşitli tetikleyicilerin cilde penatrasyonunu sağlayarak immun sistem ile ilişki kurmasında önemli rol oynamaktadır. Çevresel aeroalerjenlerin yanı sıra cilde lokal uygulanan gıda proteinleri içeren maddelerin kullanılmasıyla yani temas yolu ile de gıda alerjisi gelişebilmektedir. Alerjene maruziyetten sonra deride inflamatuar yanıt modelinde yüksek afiniteli IgE reseptörleri bulunan epidermal antijen sunucu hücreler (dentrik hücre ve Langerhans hücreler) antijeni bağlayarak Th2 hücrelere sunar ve lokal inflamasyona neden olur [11].

GA'da duyarlılık çoğunlukla gastrointestinal yolak ile olur. Dolaşım içerisinde işlenmemiş proteinlerin absorbsiyonu hem atopik hem de non-atopiklerde görülen fizyolojik bir olaydır. Gıda alerjili AD'li çocuklarda deri bariyerindeki bozukluğa benzer şekilde barsak bariyer disfonksiyonunun olması da duyarlanmada rol oynayabilir. AD'li hastalarda barsak epitel hücrelerinde bulunan IgE'nin, absorbsiyonu kolaylaştırdığı ve barsak bariyerinden geçişin kolaylaştığı gösterilmiştir. Hızlı absorbe edilen gıda proteinleri deride immun yanıtı başlatabilir ve arttırabilir [12].

AD'li hastada deride bir alerjene immun yanıt, IgE kaynaklı ani ve T hücre kaynaklı geçikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonlarının rol oynadığı karmaşık bir olaydır [11].

Atopik Dermatit ve Gıda Alerjileri

AD de GA'lerinin rolü 1900 yılların başında suçlanan gıdanın kesilmesi ile semptomların düzeldiği, gıdanın tekrar başlanması ile bulguların yeniden başladığı olgu sunumlarında gösterilmiştir [13]. Son yıllarda iyi tanımlanmış çalışmalar ile bir grup hastada GA'lerinin AD'de önemli rol oynadığı, suçlanan gıdanın eliminasyonu ile semptomların gerilediği, provokasyon ile bulguların başladığı ve eliminasyonun semptomların düzelmesinde yardımcı olduğu gösterilmiştir [14].

Diğer kronik atopik hastalıklarda olduğu gibi AD'li hastalarda da çok çeşitli tetikleyicilerin katkısı prevelans çalışmalarında güçlüğe neden olmaktadır. Batı tarzı yaşam stili olan toplumlarda GA sıklığı %5-10 belirlenmiş ve zamanla sıklığında artış olduğu saptanmıştır [15]. AD'li hastalarda yaşa ve hastalık şiddetine göre değişmekle birlikte bu oran çok daha yüksektir. Çalışmalarda yöntemsel farklılıktan dolayı farklı sonuçlar bulunsa da çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda orta-ağır AD çocukların yaklaşık üçte birinde gıda alerjisi olduğu gösterilmiştir [16]. Erişkinlerde yeterli sayıda hasta değerlendiren prevelans çalışmaları eksik olmakla birlikte GA'nin daha az rol oynadığı düşünülmektedir [17].

Tetikleyen Gıdalar

AD'li hastalarda yumurta, süt, buğday, soya, fıstık,

kabuklu ağaç fındıkları ve balık hastaların >%90'ından fazlasında sorumludur [18]. Hastanın yaşına göre suçlanan gıda maddeleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Yaşa göre sıklıkla gıda alerjisine neden olan gıdalar.

İnfant	Çocuk (2-10 yaş)	Adolesan ve genç erişkinler
Süt	Süt	Fıstık
Yumurta	Yumurta	Ağaç fındıkları
Buğday	Fıstık	Balık
Soya	Ağaç fındıkları	Kabuklu deniz ürünleri
	Balık	Susam
	Kabuklu deniz ürünleri	Polen ilişkili gıdalar
	Susam	
	Kivi	

Sıklıkla suçlanan klasik gıda proteinlerinin yanı sıra diğer gıda komponentleride bazı kişilerde AD'in alevlenmesine neden olabilir. Bu reaksiyonların alerjik mi yoksa non-alerjik (psödoalerjik) reaksiyonlar mı olduğu henüz kesinlik kazanmamıştır [19].

Huş polen duyarlılığı olan hastalarda oral gıda provokasyon testleri sırasında çapraz reaksiyon gösteren gıdalar ile etkileşim sonucu egzemaları alevlenebilir. Polen ilişkili gıdalar tarafından AD alevlenmesi nadir olup adolesan ve erişkin hastalarda daha sık görülür [20].

AD'li Hastalarda Gıdalara Karşı Gelişen Reaksiyonlar

Oral gıda provokasyonları sırasında 3 tip reaksiyonun geliştiği görülmüştür. Bunlar;

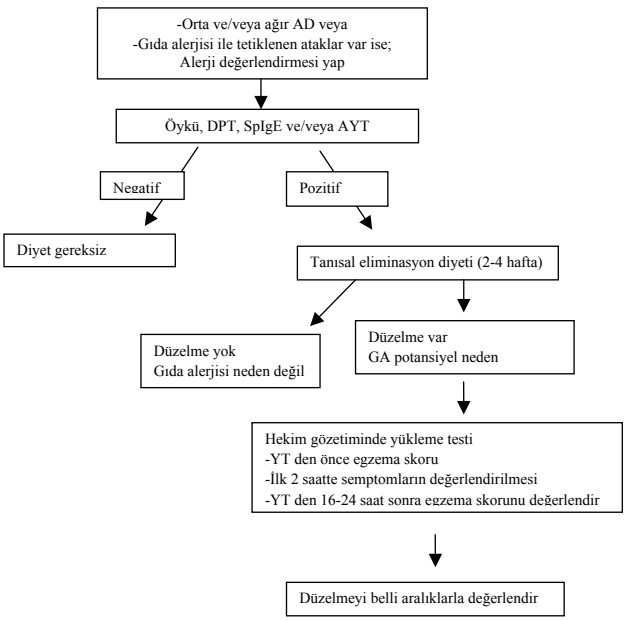
1. Ani gelişen tip (immediate-type): Genellikle IgE kaynaklıdır ve suçlanan gıda maddesinin alımını takiben 2 saat içerisinde ürtiker, angioödem, kızarıklık, kaşıntı, gastrointestinal veya respiratuvar yolakta ani gelişen diğer reaksiyonlar veya anafilaksi şeklinde bulgu verir [21]. Cilt bulguları hastaların %74'ünde görülür, ayrıca başlangıçta ani gelişen reaksiyondan 4-6 saat sonra geçici bir döküntü gelişebilir. Bu durum geç faz IgE kaynaklı reaksiyon olarak adlandırılır.

2. Geç tip reaksiyonlar (non-IgE kaynaklı): İzole egzematöz reaksiyonlar olup suçlanan gıda maddeleri ile yapılan provakasyondan 6-48 saat sonra AD için etkilenmesi beklenen bölgelerde lezyonların aktive olması şeklinde bulgu verir. Bu tip reaksiyonları değerlendiren az sayıda çalışma vardır. Reaksiyonların %2'si oral provakasyondan sonra 2 saat içerisinde, %10'nunda ise 16 saat sonra görülür [21].

3. Kombine tip (Miks Tip): Ani gelişen reaksiyonu takiben egzematöz geç-tip reaksiyon gelişmesi oral provokasyon testi pozitif olan hastaların %40'ında görülür [22].

Atopik Dermatitli Hastalarda Gıda Alerjisinde Tanısal Yaklaşım

Öncelikle detaylı öykü alınıp fizik muayene yapılmalı daha sonra in-vitro ve in-vivo testler SpIgE ölçümü, deri prik testi, atopi yama testi, tanısal eliminasyon diyeti ve/veya oral yükleme testleri yapılmalıdır [22] (Şekil 1'de yaklaşım özetlenmiştir).



Şekil 1. Gıda alerji değerlendirilmesinde tanısal yaklaşım (kısaltmalar: DPT: deri prik testi, AYT: Atopi yama testi, SpIgE: spesifik IgE, YT: yükleme testi).

Şüphelenilen gıda maddesinin alımını takiben gelişen reaksiyonların ani tipte ya da geç başlangıçlı mı olduğu değerlendirilmelidir. Ani tip reaksiyonların pozitif öykülü bireylerde pozitif prediktivite değeri geç tip reaksiyonlardan daha yüksektir. Hastalar ve ebeveynler egzema alevlenmesinde sıklıkla belirli gıdaları suçlamaktadır. Ancak alevlenmeye neden olan diğer faktörlerin varlığı unutulmamalıdır. Bir çalışmada ebeveynler tarafından suçlanan gıdalarla yapılan provakasyonda hastaların yalnızca %35-40'ın da pozitiflik saptanmıştır [23].

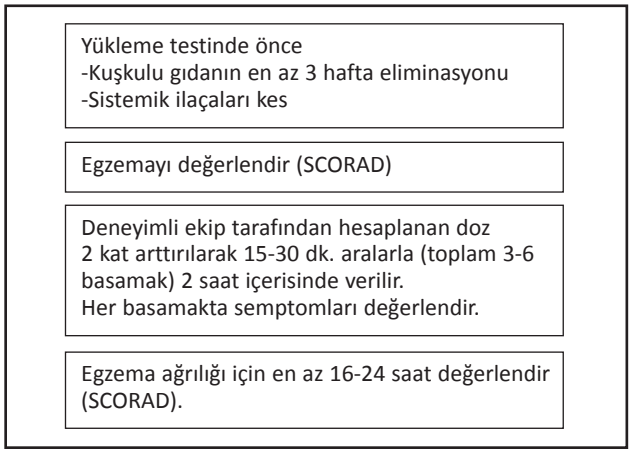
Deri prik testleri ilk basamak testlerdir. Test edilecek gıdalar öyküye ve hastanın yaşına göre seçilmelidir [21] (Tablo 2'de yaşa göre deri testi yapılması önerilen alerjenler özetlenmiştir). Bu testlerin negative prediktivite değeri yüksek (%95) pozitif prediktivite değeri ise düşüktür (%40) [23]. Bazı gıda maddelerinin alerjisinde kullanılan eşik düzeyleri dikkate alındığında oral gıda provakasyonu ile karşılastırıldığında hastaların %95'inde tanıda yardımcı olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca serum SpIgE düzeylerindeki yükseklik oral gıda provakasyonu yapılması için kontrendikasyon değildir [24].

Atopik yama testi rutin klinik pratikte kullanımı önerilmemektedir [25]. Duyarlılığı düşüktür [26].

Standartize Oral Gıda Provakasyon Testi tanıda altın standart testlerdir. Önerilen, testin çift kör plasebo kontrollü olarak yapılmasıdır [25] (Şekil 2'de oral gıda provakasyonu sırasında önerilen standart protokol gösterilmiştir).

Tablo 2. Yaşa göre AD'li hastalarda alerji testleri.

<3-4 yaş	>3-4 yaş
Gıdalar	Gıdalar
- Süt	-Süt
- Yumurta	-Yumurta
- (Fıstık, buğday, ağaç fındıkları)	-Fıstık
	-Buğday, ağaç fıstıkları, balık
İnhalen Alerjenler	İnhalen Alerjenler
- Ev tozu	-Ev tozu
- Kedi, kopek	-Kedi, kopek
- Polen	-Polen



Şekil 2. AD'li hastalarda gıda yüklemesi için önerilen standart protokol.

Atopik Dermatit ve Gıda Alerjili Hastanın Tedavisi

AD'li hasta potansiyel tetikleyiciler için değerlendirilirken uygun cilt bakımıda yapılmalıdır. Çevresel tetikleyiciler ve iritanlardan hastalar kaçınmalıdır.

Semptomlarının alevlenmesine neden olan gıda maddesi saptanan hastaların diyetlerinden bu gıdanın uzaklaştırılması düzelme sağlayacaktır. Ancak eliminasyon için süre ve kısıtlamanın etkisi halen tartışmalı bir konudur. Çünkü gıda eliminasyonundan sonra hastada görülen reaksiyonun tipi değişerek kazara alımlarda bile potansiyel olarak hayati tehlikesi olabilen IgE kaynaklı reaksiyon gelişebileceği bildirilmiştir [27]. Bunu önlemek için AD alevlenmesine neden olan gıdanın tolere edilebildiği kadar alınması ve AD'in tedavisinin yapılması önerilmektedir. Eliminasyon diyetinin faydası ve zararları için aile ile tartışılarak karar verilmesi gereklidir [22].

Takip ve Prognoz

AD'li çocukların üçte birinde tanıdan 1-3 yıl sonra GA düzelmektedir. Süt, yumurta buğday ve soya alerjisi hastaların çoğunda kısa sürede düzelme eğilimi gösterir. Bu hastaların aralıklı takibi gerekebilir. Gıda SpIgE düzeyleri takip için faydalı olabilir. Ancak klinik bulgular kısa sürede de düzelebilir bu nedenle oral provakasyon testleri toleransı değerlendirmek için de yapılmalıdır [21,22].

Fıstık, ağaç fındıkları, balık, kabuklu deniz ürünlerine alerjik hastalarda klinik bulguların düzelmesi daha nadir gözükür [28]. GA'li hastaların takibinde deri prik testleri faydalı değildir, çocuğun suçlanan gıdayı almasına ragmen klinik bulgular düzeldiği halde uzun yıllar test pozitif kalabilir.

Atopik Dermatit ve Aeroalerjenler

GA prevelansı 3 yaşından sonra giderek azalırken inhalen alerjenlere duyarlılıkta artış gözlenmektedir. Orta-ağır AD'li çocuklarda, astımlı veya nonatopik kontrollere göre akar, hayvan tüyleri, küf mantarı ve mayalara pozitif SpIgE yanıtı daha fazla saptanmıştır [29]. Bu sensitizasyonların AD'de rolü tartışmalı olsa da bazı hastalarda belirli inhalen alerjenlerle temas egzematöz deri lezyonlarını tetikleyebilir.

İnhalen alerjenlerin AD'deki rolü gıda alerjileri

kadar araştırılmamıştır. 1918'de Walker ve ark. [30] AD'li bazı hastalarda aeroalerjenlerle temas sonrası cilt lezyonlarında alevlenme olduğunu göstermiştir. Daha sonraki yıllarda erişkin hastaların çoğunda akara karşı deri testinde pozitiflik olduğu aeroalerjenler ile nazal provakasyon sonrası cilt lezyonlarının aktive olduğu, akara maruziyeti azaltan önlemler ile deri lezyonlarının düzelebileceği gösterilmiştir [31]. Daha sonra çift kör randomize plasebo kontrollü bir çalışmada akarlar ile yapılan bronkoprovakasyon sonrası yeni başlayan AD deri lezyonları ve daha önce olan lezyonların alevlenebileceği gösterilmiştir [32]. Bütün bu çalışmalar aeroalerjenler ile AD'in alevlenmesinde ve başlamasında respiratuvar yolun önemli olabileceğini desteklemektedir.

Atopi yama testleri AD'de inhalan alerjenlerin varlığının değerlendirilmesinde uygulanmış olup hastaların bir grubunda bu testler sırasında egzematöz reaksiyonların ortaya çıktığı gösterilmiştir [33]. AD'li hastalarda akar, polen, hayvan tüyleri ve küfe karşı pozitif reaksiyon saptanmış, sağlıklı ve respiratuar alerjili hastalarda pozitiflik oranının daha nadir olduğu gösterilmiştir [34]. Bu da aeroalerjenlere sensitizasyonda cilde temas yoluyla da duyarlılığın gelişebileceğini desteklemektedir.

Hücresel düzeyde yapılan çalışmalarda AD'de ciltte areoalerjenlerin rolü alerjen spesifik IgE'lerin ve alerjen spesifik T hücrelerinin saptanması ile gösterilmiştir [35].

Tanı

GA'ne benzer şeklide öykü, deri prik testi ve spIgE ölçümleri ve AYT uygulaması ile alerji varlığı değerlendirilmelidir. Hastanın yaşına ve öyküsüne göre akar, polen, hayvan tüyleri ve küf mantarlarını içeren alerjenlere duyarlılık deri prik testi ve spIgE ile değerlendirildikten sonra negatif olan hastalarda AYT uygulanmalıdır. Avrupa Alerji ve Klinik İmmunoloji (EAACI) [21,25]. Akademisi aeroalerjenler ile ilişkili semptomların varlığında deri prik testi ve spIgE negatif ise tetikleyicileri bilinmeyen orta-ağır AD varlığında AD'li hastalarda, klinik önemi olmayan çoklu IgE duyarlanmasında AYT yapılmasını önermektedir.

AYT özellikle nonatopik egzemalı hastalarda klinik bulguların artmasına sebep olan faktörlerin saptanmasında önemli rol oynamaktadır. Bu testeki en büyük problem standartizasyonun olmamasıdır [26,36].

Tedavi

Aeroalerjenlerden kaçınmanın AD semptomlarını düzelmesinde etkili olduğu özellikle akar alerjisinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [37,38]. Kaçınmaya ek olarak spesifik immunoterapinin alerjik rinit ve astım varlığına eşlik eden AD'in tedavisinde etkili olabileceğini gösteren çalışmalar bildirilmiştir [39].

Sonuç olarak, ADli hastaların bir kısmında gıda ve inhalen alerjenler semptomların tetiklenmesinde önemli rol oynayabilir. Özellikle orta-ağır şiddette AD olan standart tedavi ile kolay kontrol altına alınamayan, sık tekrarlayan alevlenmeleri olan hastalarda alerjenlerin varlığı araştırılmalıdır. Gıda alerjilerinin etkisi daha çok gösterilmiş olsa da bu hastaların bir kısmında şüpheli gıdaların eliminasyonu konusunda daha dikatli davranılmalı, tanı koyabilmek için gerekli hastalardsa SpIgE, deri prik testi, atopi yama testi ve provokasyon testleri yapılmalıdır.

Çıkar Çatışması: Yoktur.
Finansal Destek: Yoktur.

Conflict of Interest: None.
Funding: None.

KAYNAKLAR

1. Wise F, Sulzberger M. Eczematous eruptions. Year Book of Dermatology and Syphilogy. Chicago: Year Book Medical; 1933.
2. Nutten S. Atopic Dermatitis: Global Epidemiology and Risk Factors. Ann Nutr Metab. 2015;66(suppl 1):8-16. https://doi.org/10.1159/000370220
3. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. Lancet. 2016;387:1109-22. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00149-X
4. Ozkaya E. Adult-onset atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2005;52:579-82. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2004.11.037
5. Bohme M, Wickman M, Lennart Nordvall S, et al. Family history and risk of atopic dermatitis in children up to 4 years. Clin Exp Allergy. 2003;33(9):1226-31. https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2003.01749.x
6. Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Simon HU, et al. Epidemiology, clinical features, and immunology of the ''intrinsic'' (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis). Allergy. 2001;56(9):841-9. https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2001.00144.x
7. Bergman MM, Caubet J-C, Boguniewicz M, Eigenmann PA.

Evaluation of food allergy in patients with atopic dematitis. J Allergy Clin Immunol: In Practice. 2013;1:22-8. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2012.11.005
8. Kaufman BP, Guttman-Yassky E, Alexis AF. Atopic dermatitis in diverse racial and ethnic groups-Variations in epidemiology, genetics, clinical presentation and treatment, Exp Dermatol. 2018;27(4):340-57. https://doi.org/10.1111/exd.13514
9. Paternoster L et al. Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis, Nat Genet. 2015;47(12):1449-56. https://doi.org/10.1038/ng.3424. Epub 2015 Oct 19.
10. Weidinger S, O'Sullivan M, Illig T, Baurecht H, Depner M, Rodriguez E, et al. Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children. J Allergy Clin Immunol. 2008;121:1203-9.e1. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.02.014
11. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. Nat Rev Dis Primers. 2018;4(1):1. https://doi.org/10.1038/s41572-018-0001-z
12. Longo G, Berti I, Burks AW, Krauss B, Barbi E. IgE-mediated food allergy in children. Lancet. 2013;382:1656-64. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60309-8
13. Schloss OM. Allergy to common foods. Trans Am Pediatr Soc. 1915;27:62-8.
14. Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Early solid feeding and recurrent childhood eczema: a 10-year longitudinal study. Pediatrics. 1990;86(4):541-6.
15. Savage, Jessica, and Christina B Johns. Food allergy: Epidemiology and natural history. Immunology and Allergy Clinics of North America. 2015;35(1):45-59. https://doi.org/10.1016/j.iac.2014.09.004
16. Sampson HA. The evaluation and management of food allergy in atopic dermatitis. Clin Dermatol. 2003;21(3):183-92. https://doi.org/10.1016/S0738-081X(02)00363-2
17. Woods RK, Thien F, Raven J, et al. Prevalence of food allergies in young adults and their relationship to asthma, nasal allergies, and eczema. Ann Allergy Asthma Immunol. 2002;88(2):183-9. https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61994-1
18. Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. J Allergy Clin Immunol. 1999;104(3 Pt 2):S114-22. https://doi.org/10.1016/S0091-6749(99)70053-9
19. Worm M, Ehlers I, Sterry W, et al. Clinical relevance of food additives in adult patients with atopic dermatitis. Clin Exp Allergy. 2000;30(3):407-14. https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2000.00722.x
20. Breuer K, Wulf A, Constien A, et al. Birch pollen-related food as a provocation factor of allergic symptoms in children with atopic eczema/dermatitis syndrome. Allergy. 2004;59(9):988-94. https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2004.00493.x
21. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, Cardona et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Diagnosis and management of food allergy. Allergy. 2014;69:1008-102531.
22. Caubet J-C, Eigenmann PA. Allergic triggers in atopic dermatitis. Immunol Allergy Clin N Am. 2010;30:289-307. https://doi.org/10.1016/j.iac.2010.06.002
23. Sampson HA. Role of immediate food hypersensitivity in the pathogenesis of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 1983;71(5):473-80. https://doi.org/10.1016/0091-6749(83)90464-5
24. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2001;107:891-6. https://doi.org/10.1067/mai.2001.114708
25. Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, Rance F, Vanto T, Werfel T. EAACI/GA2LEN position paper: present status of the atopy patch test. Allergy. 2006;61:1377-84. https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01136.x
26. Ying Luo, Guo-Qiang Z, Zhong-Yue Li. The diagnostic value of APT for food allergy in children: a systematic review and meta-analysis, Pedia.Allergy Immunol. 2019;1-11. wileyonlinelibrary.com/journal/pai © 2019 EAACI and John Wiley and Sons A/S.Published by John Wiley and Sons Ltd.
27. Flinterman AE, Knulst AC, Meijer Y, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG. Acute allergic reactions in children with AEDS after prolonged cow's milk elimination diets. Allergy. 2006;61:370-4. https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01018.x
28. Savage JH, Limb SL, Brereton NH, Wood RA. The natural history of peanut allergy: extending our knowledge beyond childhood. J Allergy Clin Immunol. 2007;120:717-9. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.07.027
29. Scalabrin DM, Bavbek S, Perzanowski MS, et al. Use of specific IgE in assessing the relevance of fungal and dust mite allergens to atopic dermatitis: a comparison with asthmatic and nonasthmatic control subjects. J Allergy Clin Immunol. 1999;104(6):1273-9. https://doi.org/10.1016/S0091-6749(99)70024-2
30. Walker I. Causation of eczema, urticaria and angioneurotic edema. J Am Med Assoc. 1918;70:897. https://doi.org/10.1001/jama.1918.02600130001001
31. Tuft L, Heck VM. Studies in atopic dermatitis. IV. Importance of seasonal inhalant allergens, especially ragweed. J Allergy. 1952;23(6):528-40. https://doi.org/10.1016/0021-8707(52)90040-3
32. Tupker RA, De Monchy JG, Coenraads PJ, et al. Induction of atopic dermatitis by inhalation of house dust mite. J Allergy Clin Immunol. 1996;97(5):1064-70. https://doi.org/10.1016/S0091-6749(96)70259-2
33. Ring J, Darsow U, Gfesser M, et al. The 'atopy patch test' in evaluating the role of aeroallergens in atopic eczema. Int Arch Allergy Immunol. 1997;113(1-3):379-83. https://doi.org/10.1159/000237609
34. Dai YS. Allergens in atopic dermatitis. Clin Rev Allergy Immunol. 2007;33(3):157-66. https://doi.org/10.1007/s12016-007-0042-7
35. van der Heijden FL, Wierenga EA, Bos JD, et al. High frequency of IL-4-producing CD41 allergen-specific T lymphocytes in atopic dermatitis lesional skin. J Invest Dermatol. 1991;97(3):389-94. https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12480966
36. Heinemann C, Schliemann-Willers S, Kelterer D, et al. The atopy patch test reproducibility and comparison of different evaluation methods. Allergy. 2002;57(7):641-5. https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2002.23438.x
37. Tan BB, Weald D, Strickland I, et al. Double-blind controlled trial of effect of house dust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis. Lancet. 1996;347(8993):15-8. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)91556-1
38. Koopman LP, van Strien RT, Kerkhof M, et al. Placebo-controlled trial of house dust mite-impermeable mattress covers: effect on symptoms in early childhood. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(3):307-13. https://doi.org/10.1164/rccm.2106026
39. Bussmann C, Bockenhoff A, Henke H, et al. Does allergen-specific immunotherapy represent a therapeutic option for patients with atopic dermatitis? J Allergy Clin Immunol. 2006;118(6):1292-8. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.07.054

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2020;10(3):203-9
doi:10.5222/buchd.2020.34392

Derleme / *Review*

Transfüzyon İmmünolojisi

Fahri Yüce Ayhan
Hasan Ağın

Transfusion Immunology

ÖZ

Transfüzyon; alıcın, vericinin ve kan bileşenin taşıdığı özelliklere bağlı olarak ve bu üçünün farklı kombinasyonlarında farklı sonuçları olan, karmaşık bir immünolojik sürece yol açan doku naklidir. Tüm allojenik kan transfüzyonlarında hem doğal bağışıklık hem de edinsel bağışıklık etkilenerek immün sistem uyarılmaktadır. Eritrositlerde, trombositlerde ve nötrofillerde bulunan antijenler ile majör doku uygunluk antijenleri kan transfüzyonlarında önemli yer tutar. Bu antijenler ve uyarılmış antikorları arasındaki etkileşimler yaşamsal tehlikesi de olabilen çeşitli klinik tablolara yol açan olan ciddi sonuçlar doğurmaktadır. Transfüzyon ile ilişkili immünolojik süreçlerin daha iyi anlaşılması transfüzyonun istenmeyen etkileri ile mücadelede hasta ve transfüzyon güvenliği açısından daha etkili sonuçlar alınabilmesini olası kılacaktır.

Anahtar kelimeler: *Transfüzyon, alloimmunizasyon, istenmeyen etkiler*

ABSTRACT

Transfusion as a transplantation of blood cells is a complex process with many immunological consequences which are variably related to the features of donors, recipients and blood components. In all allogeneic blood transfusions immune responses are stimulated by effecting innate and adaptive immunities. Red blood cell antigens, platelet antigens, neutrophil antigens and major histocompatibility complex antigens have important roles in blood transfusion. The interactions of the stimulated antibodies with these antigens have significant consequences that result in various clinical manifestations, some of them may be life-threating. More improved understanding of the immunological processes associated with transfusion will make obtaining more effective results possible in the management of the adverse effects of transfusion as for safety of the patient and transfusion applications.

Keywords: *Transfusion, alloimmunization, adverse reactions*

Received/Geliş: 21.05.2020
Accepted/Kabul: 06.08.2020
Published Online: 22.12.2020

Fahri Yüce Ayhan
SBÜ Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Transfüzyon Merkezi, İzmir, Türkiye
yayhan@yahoo.com
ORCİD: 0000-0003-2982-0240

H. Ağın 0000-0003-3306-8899
SBÜ Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Yoğun Bakım Birimi, İzmir, Türkiye

GİRİŞ

Transfüzyon; alıcının, vericinin ve kan bileşenin taşıdığı özelliklere bağlı olarak ve bu üçünün farklı kombinasyonlarında farklı sonuçları olan, karmaşık bir immünolojik sürece yol açan doku naklidir. Tüm allojenik kan transfüzyonlarında immün sistem uyarılmaktadır. Bu uyarımda esas olarak transfüzyon sonucu oluşan antijen-antikor etkileşimlerine bağlı edinsel bağışık yanıt düzenekleri rol oynasa da transfüzyonun doğal bağışıklık üzerinde de önemli etkileri bulunmaktadır.

Transfüzyon ve Doğal Bağışıklık

Transfüzyon için hazırlanmış eritrosit süspansiyonlarında bekleme sırasında oluşan hemolize bağlı olarak açığa çıkmış serbest *Hem*, doğal bağışıklığı uyarıcı bir proinflamatuvar olarak oksidatif stresi ve nitrik oksid salınımı uyararak endotel hasarı oluşturabilmektedir. Bunun yanısıra, *Hem* molekülünü biliverdin, karbon monoksit ve demire ayrıştıran hemoksijenaz (HO) enziminin de anti-inflamatuvar ve immün düzenleyici özellikleri ile doğal bağışıklık üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Serbest *Hem* moleküllerinin, özellikle dendritik hücreler, fagositler, endotel hücreleri ve B lenfositlerde bulunan ve Drosophilia türlerindeki Toll proteinine benzerliği nedeniyle *Toll-like* reseptörler (TLR) olarak adlandırılan, patojenlere karşı doğal bağışık yanıtın önemli öğelerinden olan integral membran proteinlerinden birine (TLR4) bağlanarak doğal bağışık yanıtı aktive ettiği saptanmıştır [1-3].

Bekleme sırasında hücresel kan bileşenlerinde açığa çıkan lipidlerin NADPH oksidazı tetikleyerek nötrofilleri harekete geçirdiği gösterilmiştir. Lizofosfatidilkolin olarak tanımlanmış bu lipidlerin

© 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)

akut akciğer hasarına yol açtığı hayvan deneyleriyle de gösterilmiştir [1].

Aktive makrofaj ve nötrofillerin moleküler oksijeni patojenleri yok etmek üzere oksijenin hücrelere toksik etkisi bulunan serbest oksijen radikallerine (ROS-reaktif oksijen türleri) çevirdiği bilinmektedir [3]. Kan bileşenlerinin bekletilmesi sırasında eritrositlerde oluşan veziküler mikropartiküllerin ve bileşende açığa çıkan demirin de nötrofillerin ROS üretimini arttırdığı gösterilmiştir [1].

Transfüzyon ve Edinsel Bağışıklık

Transfüzyon ile uyarılan edinsel bağışık yanıtta alıcı ve verici arasındaki hücre ve/veya plazma aktarımı sonucu eritrositlerin, trombositlerin ve lökositlerin yüzeylerinde bulunan antijenler ve bunlara karşı oluşmuş antikorların rol oynadığı bir süreç söz konusudur.

Eritrosit antijenleri, karbonhidrat ya da amino asit bileşimlerindeki değişikliklere bağlı olarak polimorfizm gösteren, eritrosit membranında yerleşik yapılardır. Eritrosit membranında lipidlere ya da polipeptitlere bağlı bulunan karbonhidrat antijenler yalnızca eritrositlerde değil trombositlerde ve diğer kan hücrelerinde de bulunabilirler. Uluslararası Kan Transfüzyon Cemiyeti (ISBT) tarafından sınıflandırılmış 346 eritrosit antijeni ile 36 kan grubu tanımlanmıştır. Bazı antijenler eritrositin yapısal bütünlüğünü ve şeklini belirlerken bazıları da eritrosit membranında çeşitli moleküllerin taşınması (*transmembrane transporter*) ve enzimatik etkinlik gibi çeşitli işlevlere sahiptirler [4,5].

Trombosit antijenleri *(HPA-Human Platelet Antigens)* esas olarak hücre adezyonundan sorumlu olan ve integrin olarak adlandırılan heterodimerik hücre yüzey glikoproteinleridir. Trombosit membranındaki bu glikoproteinler, tek nükleotid polimorfizminin *(SNP-Single-Nucleotide Polymorphism)* bir sonucu olarak sorumlu gen tarafından kodlanan proteindeki bir amino asit değişikliğine bağlı olarak antijenik çeşitlilik göstermektedirler. Altı farklı glikoprotein yapısı (GPIa, GPIbα, GPIbβ, GPIIb, GPIIIa, CD109) ile 33 farklı HPA tanımlanmıştır. Trombosit antijenlerinin yirmisi GPIIb ve GPIIIa üzerinde yer alır ve bunlar immünojenitesi en fazla olan glikoproteinlerdir [5-7].

Lökosit antijenleri, ilk kez lökositlerde tanımlanmış olmaları nedeniyle "insan lökosit antijenleri" *(HLA-Human Leucocyte Antigens)* olarak adlandırılan doku uygunluk antijenleri *(MHC-Major Histocompatibility Complex)* ile nötrofil antijenlerini *(HNA-Human Neutrophil Antigens)* kapsar. Memeli genomundaki en polimorfik antijenler olan MHC antijenleri altıncı kromozomun kısa kolu üzerinde bulunan bir gen kompleksi tarafından kodlanır. Bu gen lokusu yapısal olarak farklı fakat homolog proteinler (MHC Klas I ve MHC Klas 2) kodlayan iki polimorfik MHC geni ile kompleman ve bazı sitokinler ile antijen sunumunda rol oynayan bazı molekülleri kodlayan non-polimorfik bir gen (MHC Klas III) barındırmaktadır. MHC Klas I molekülleri tüm çekirdekli hücrelerde bulunurlarken, MHC Klas II molekülleri B lenfositlerde, makrofajlarda, dendritik hücrelerde ve T lenfositlerde bulunmaktadır. Klas I moleküller biri α zincir, diğeri β-2 mikroglobulin olmak üzere, Klas II moleküller ise biri α diğeri β zincir olmak üzere ikişer polipeptit zinciri ve her iki tip molekülde de bulunan bir peptit bağlanma yarığına bağlanmış birer peptit olmak üzere heterodimerik bir yapı sergilerler. Moleküllere bağlanan bu ekstrasellüler peptitlerin her molekülde farklı olması MHC sistemine çeşitlilik kazandırmaktadır. Bir MHC molekülünün ekstrasellüler peptit içeriği molekülün hücre içi biyosentezi esnasında belirlenir ve her bir MHC molekülünde tek bir peptit bağlanır. MHC molekülleri bağlı peptitlerin yabancı ya da kendinden olduğunu ayırt etmez, bu ayrım T lenfositlerce yapılmaktadır [5,8].

Nötrofiller dışında da eozinofiller ve diğer bazı hücrelerde de bulunabilmesine karşın insan nötrofil antijenleri (HNA) olarak adlandırılan glikoprotein yapıdaki bu granülosit antijenlerine yönelik antikorlar gebelik veya transfüzyon ile ilişkili ciddi istenmeyen etkiler doğurması nedeniyle önem taşımaktadırlar. Granülosit antijenleri farklı glikoprotein yapılarına göre sayılarla gösterilen 5 farklı sistemde sınıflandırılmış, fenotipik varyasyonlar ise küçük harf ile gösterilen 11 antijen olarak (HNA-1a,-1b,-1c ve -1d; HNA-2; HNA-3a ve -3b; HNA-4a ve -4b; HNA-5a ve -5b) tanımlanmıştır [7,9,10].

Transfüzyon sonrası immünolojik süreçler

Transfüzyon ile ilişkili immünolojik süreçlerde bağışçı, alıcı ve bileşen ile ilgili özellikler ön plana çıkmaktadır. Bağışçı ve alıcının MHC özellikleri, bağışçıda ve alıcıda önceden HLA alloimmünizasyonunun bulunması, anti-A ve/veya anti-B antikorların miktarı ile bağışçı eritrositlerinde bulunan diğer antijenler (minör eritrosit antijenleri) transfüzyon sonrası gelişecek bağışık yanıtlarda etkili olmaktadır. Kan bileşenleri ise içerdikleri anti-HLA, anti-HNA ve anti-HPA antikorların alıcıda uygun antijenle reaksiyona girmesi durumunda önemli klinik sonuçları olan immünolojik düzenekleri tetikleme riskini barındırmaktadır.

Edinsel bağışık yanıtta, ekstrasellüler solubl antijenlerin ve hücre yüzey antijenlerinin uyarımıyla B lenfositler antikor salgılayan plazma hücrelerine farklılaşırlar. Normalde antijen ile ilk temas primer antikor yanıtını oluşturur. B lenfositlerin uyarımıyla ortaya çıkan primer özgül antikor yanıtında IgM yapısındaki antikorlar oluşur. Bellek hücrelerin oluşumunun ardından sonraki temaslarda sekonder yanıt ile IgG yapısındaki antikorlar ortaya çıkar [3].

Ancak, T-hücreden bağımsız B hücre aktivasyonunda bellek hücreleri gelişmez ve kısa ömürlü plazma hücrelerinden IgM yapısında antikor salınımı olur. Dalağın marjinal zonundaki B hücreleri, dolaşımdaki patojenlere çok hızlı yanıt verirler ve kısa ömürlü IgM salgılayan plazma hücrelerine farklılaşarak T hücreden bağımsız bir sıvısal bağışık yanıt oluştururlar. Karbonhidrat yapısındaki ABO kan grubu antijenleri de benzer şekilde T-hücreden bağımsız B hücre aktivasyonunu uyararak doğal antikorların ortaya çıkmasına neden olurlar. İmmünolojik reaksiyonlar açısından en önemli kan grubu antijenleri olan A ve/veya B antijenlerini taşımayan bireylerde o antijene karşı gelişen doğal antikorlar (izohemaglütininler) bulunmaktadır. İzohemaglütininlerin varlığı, ABO antijenleri ile yapısal benzerlik gösteren, bağırsak bakterilerinin glikolipidlerinin yarattığı uyarım ile gelişen antikor yapımıyla açıklanmaktadır. Karbonhidrat özelliğindeki kan grubu antijenlerine (ABO, Lewis, P ve I antijenleri) karşı oluşan antikorlar çoğunlukla IgM (kısmen IgG2 ve IgG4) yapısındadırlar ve güçlü biçimde kompleman aktivasyonuna neden oldukları için klinik önemi olan reaksiyonlara yol açarlar [3,11].

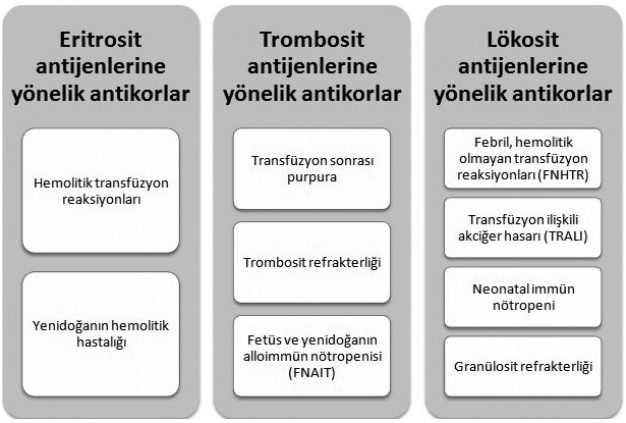
Normalde inaktif durumda bulunan, belirli uyarımlar ile birbirleriyle ve immün sistemin diğer moleküleriyle etkileşime geçerek aktive olan plazma proteinlerinden oluşan kompleman sisteminin aktivasyonu, klasik yol (antijenlere bağlanmış antikorlarla), alternatif yol (antikor bağlanması olmaksızın hücresel elemanlarla etkileşim ile) ve lektin yolu (plazma lektinin mikroorganizmalardaki mannoz rezidülerine bağlanması ile) olarak adlandırılan 3 farklı yolla olur. Eritrositlerdeki ABO antijenlerine karşı oluşmuş izohemaglütininler (anti-A, anti-B), komplemanı klasik yoldan aktive ederek kompleman proteini C3'ün proteolizi ile biyolojik aktif ürünlerin oluşması ve C3b'nin antikor ile kaplı eritrositlere bağlanması sonucu ortaya çıkan sitolitik süreç sonunda intravasküler hemolize yol açarlar [3,11].

Protein yapıdaki eritrosit antijenleri ise (Rh, MNS, Kell, Lutheran, Kidd, Duffy, Xg antijenleri) hücresel bağışık yanıtı uyarırlar. Hücresel bağışık yanıtta antijenik uyarım karşısında Th lenfositler tarafından salınan sitokinler T hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını uyararak B lenfositler, makrofajlar ve diğer lökositler de dahil olmak üzere bağışıklık sistemini aktive eder. Protein yapıdaki kan grubu antijenlerine karşı oluşan antikorlar IgG, özellikle de IgG1 ve IgG3 yapısında olup, eritrosit yüzey antijenlerine bağlandıktan sonra doğrudan ya da komplemanı aktive ederek kompleman proteinleri (C3b) aracılığıyla opsonizasyon sağlarlar. Opsonize hücreler IgG antikorların Fc parçaları için reseptör bulunduran fagositler tarafından yok edilir. Bu yolla ekstravasküler hemoliz ortaya çıkar [3,11].

Alloimmünizasyon

Gebelik gibi doğal nedenlerle ya da transplantasyon ve transfüzyon gibi iyatrojenik yollarla gelişebilen alloimmünizasyon, aynı türün genetik farklılığa sahip bireyleri arasında hücre ve doku maruziyeti sonucu yabancı antijenlere karşı oluşan bağışık yanıt olarak tanımlanmaktadır [12]. Alloimmünizasyonun süreçte rol alan antijen ve antikorlara bağlı olarak çeşitli klinik sonuçları bulunmaktadır (Şekil 1).

Eritrosit antijenlerine karşı gelişen alloimmünizas-



Şekil 1. Alloimmünizasyonun klinik sonuçları.

yonda transfüzyon nedeniyle aktarılan antijenle ilk temas klinik bir sonuç yaratmaz, yalnızca antikor oluşumunu uyarır; ancak sonraki transfüzyonlarda aynı antijen ile karşılaşınca oluşan antikorlar yapılarına göre ya opsonizasyon ve ekstravasküler klirens ile ya da kompleman aktivasyonuyla intravasküler eritrosit yıkımına neden olurlar. Transfüze edilen eritrositlerin önemli bir kısmının artan bir ivmeyle, hızla yıkıma uğraması sonucu hasta morbiditesine yol açan antikorlar klinik önemi olan alloantikorlar olarak kabul edilir. Özellikle hemolitik transfüzyon reaksiyonları ve yenidoğanın hemolitik hastalığı gibi ciddi klinik tablolara neden olan bu olayda transfüze edilen eritrositlerin yıkımının ötesinde çoklu organ yetmezliğine giden bir süreç ortaya çıkar. Eritrosit alloimmünizasyonunda hasta eritrositlerinde antikora denk antijen bulunmaz ve antijene maruziyet gebelik ve/veya doğum sırasındaki fetomaternal kanamaya bağlı olarak ya da transfüzyon veya transplantasyon sonucunda olur. Transfüzyona bağlı alloantikorların gelişimi transfüzyon sonrası 72. saatten itibaren olabilir [12,13]. Yenidoğanlarda ve dört aydan küçük bebeklerde transfüzyona bağlı eritrosit alloimmünizasyonu sözkonusu değildir [14]. Ancak, gebelik ya da doğum sırasında fetal eritrositlere maruz kalma maternal alloimmünizasyona yol açabilir ve bu durumda antijenin immünojenitesi ile ilişkili olarak yenidoğanın hemolitik hastalığı ortaya çıkabilir [15].

Eritrosit alloimmünizasyonunda bir hastada klinik önemi bulunan bir alloantikor saptandığında, kişi yaşamı boyunca antikor tarama testi (İndirekt Coombs testi) negatif bulunsa bile, alloimmünizasyona yol açan antijeni içermeyen eritrositlerle transfüze edilmelidir. Alloantikor gelişen olgularda, başka antijenlere karşı da alloimmünizasyon gelişebileceğinden her transfüzyon öncesi antikor tarama ve tanımlama testleri uygulanmalıdır. Ancak, alloantikorların araştırılmasında kullanılan *in vitro* testlerde bir antikorun tanımlanmış olması her zaman bir klinik sonucu olacağı anlamına gelmez. Alloantikor sınıfı veya altsınıfı, kompleman aktivasyon yeteneği, hasta plazmasındaki alloantikor miktarı, transfüze edilen eritrosit miktarı ve eritrositlerdeki antijen sayısı, alıcıdaki retiküloendotelyal sistem aktivitesi gibi faktörler klinik sonuçlar üzerinde etkilidir [13].

Trombositlere yönelik alloimmünizasyondan esas olarak anti-HPA antikorlar sorumlu olmakla birlikte, trombosit yüzeyinde kan grubu (ABO) antijenleri ve doku uygunluk antijenleri de bulunduklarından trombosit transfüzyonlarında bu antijenlere yönelik antikorlar da klinik tablolara yol açabilir. Trombosit alloimmünizasyonunun sonucu olarak fetüs ve yenidoğanın alloimmün trombositopenisi (FNAIT), trombosit refrakterliği ve transfüzyon sonrası purpura ortaya çıkabilir [6,7].

Fetüs ve yenidoğanın alloimmün trombositopenisi prevalansı yüksek olmamasına karşın ciddi klinik sonuçlar doğuran bir alloimmünizasyon tablosudur. Ağır trombositopeni ile seyreden bu tablo yüksek intrakraniyal kanama riski içermekte ve fetüs ve yenidoğanlarda yaşam boyu sürecek bir engelle veya ölümle sonuçlanabilmektedir. Temelde anti-HPA antikorların (sıklıkla anti-HPA-1a) sorumlu olduğu bu alloimmünizasyonda plasenta yoluyla fetüse geçen maternal alloantikorlar fetüsün trombositlerini opsonize ederek hücresel bağışık yanıt düzeneklerini uyarır [16,17].

Hücresel kan bileşenlerinin transfüzyonundan 3-15 gün sonra ortaya çıkan ve çoğunlukla gebelik nedeniyle sensitize olmuş kadınlarda veya sık transfüze edilen hastalarda görülen transfüzyon sonrası purpura, alıcıda bulunan antikorların (sıklıkla anti-HPA-1) transfüze edilen bileşendeki antijen tarafından uyarılmasıyla yalancı bir otoimmünite durumu oluşturan bir immünolojik reaksiyon (*bystander* immün sitoliz) ile alıcı trombositlerini yıkıma uğratan ağır bir trombositopeni tablosudur [18-20].

Trombosit süspansiyonlarının transfüzyonuyla alıcının trombosit sayısında beklenen artışın sağlanamaması olarak tanımlanan trombosit refrakterliği ise çoğunlukla immünolojik olmayan nedenlere bağlı olarak ortaya çıksa da trombosit yüzeyinde bulunan antijenlere karşı alloimmünizasyon, immünolojik kökenli trombosit refrakterliğinin başlıca nedenidir. Refrakterliğe yol açan alloimmünizasyonda sıklıkla anti-HLA antikorlar sorumlu olmakla birlikte anti-HPA antikorlar ve anti-ABO antikorlar da rol oynayabilir [21-23].

Hücresel bağışık yanıtta verici hücrelerinde bulunan intakt MHC molekülü, ya herhangi bir antijen sunum sürecine gerek olmadan alıcı T hücreleri tarafından doğrudan tanınabilir ya da vericinin MHC molekülleri alıcıdaki antijen sunucu hücreler tarafından yakalanır ve peptitleri ayrılıp alıcı MHC moleküllerine bağlanarak dolaylı yolla T lenfositlere sunulur. HLA alloimmünizasyonuna bağlı trombosit refrakterliğinde her iki yolun da sorumlu olabileceği gösterilmiştir [23,24].

Transfüze edilen bileşende bulunan hücrelerdeki MHC antijenlerine karşı alıcıdaki HLA alloimmünizasyonun yarattığı immünolojik reaksiyon sonucu ortaya çıkan bir diğer transfüzyon komplikasyonu olan febril, hemolitik olmayan transfüzyon reaksiyonları (FNHTR) ise daha çok trombosit süspansiyonlarının transfüzyonu ile ilişkili olarak ortaya çıkan bir klinik tablodur. HLA alloimmünizasyonu dışında anti-HPA ve anti-HNA antikorların veya pasif olarak aktarılan sitokinlerin de bu tablodan sorumlu olduğu gösterilmiştir [18,20,24,25].

Transfüze edilen kan bileşeninde bulunan, vericiye ait anti-HLA antikorların alıcı antijenleriyle reaksiyonu ise transfüzyona bağlı ölümlerin başlıca nedeni olan ağır bir klinik tabloya yol açar. Transfüzyon ile ilişkili akciğer hasarı (TRALI), sıklıkla trombosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma gibi plazma içeriği yüksek bileşenlerin transfüzyonundan sonra görülür [18,26,27].

Akciğer endotel hücrelerinde ve nötrofillerdeki Klas I MHC molekülüne bağlanan anti-HLA antikorların endotel damar geçirgenliğini bozarak nonkardiyojenik bir akciğer ödemi ve akut respiratuvar distress sendromuna (ARDS) yol açtıkları bu tabloda anti-HNA antikorların da (özellikle anti-HNA-3a ve anti-HNA-2) rolleri gösterilmiştir. Antijen-antikor reaksiyonuyla aktive olan nötrofillerin çekirdek yoğunluğunun artıp sitoplazmadaki granüler proteinlerle karıştıktan sonra hücre dışına atılan ekstrasellüler DNA–protein karışımının patojen ve yabancı antijenleri yakalayan bir ağ işlevi *(NETs-Neutrophil Extracelluler Traps)* üstlendiği gözlenmiştir [18,26,28-32]. Öte yandan kan bileşenlerinde bekleme süresiyle de ilişkili olarak bulunabilen CD40L, biyoaktiflipid, lizofosfatidil kolin gibi çeşitli biyoaktif maddelerin de anti-HLA ve/veya anti-HNA antikorlardan bağımsız olarak nötrofil aktivasyonuna neden olarak TRALI'ye yol açtığı bildirilmiştir [26,28,29]. Anti-HNA antikorlar, TRALI patogenezindeki rolleri yanısıra neonatal immün nötropeni ve granülosit süspansiyonu transfüzyonlarında refrakterlikten de sorumlu tutulmaktadır [9,10,31,32].

Verici hücrelerinin alıcıda canlılığını sürdürmesi olarak tanımlanan mikrokimerizm daha çok gebelik ve solid organ transplantasyonuyla oluşmakla birlikte, allojenik kan transfüzyonlarıyla ilişkisi son yıllarda daha sık gündeme gelmektedir. Özellikle ağır travma nedeniyle masif transfüzyon uygulanan hastalarda görülmesi nedeniyle transfüzyon sayısı ile ilişkili olabileceği düşünülen bu durumun hemoglobinopati gibi diğer nedenlerle transfüzyon alan hastalarda aynı oranda görülmemesi mikrokimerizmin travma ve transfüzyonun birlikte etkilediği bir immünsüpresyon ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir [33,34].

Alıcı dokularında yerleşen verici lenfositlerinin yıkıcı etkisi sonucunda ortaya çıkan, ender fakat çoğunlukla fatal bir transfüzyon komplikasyonu olan transfüzyon ilişkili GVH *(Graft Versus Host)* hastalığı da aslında bir mikrokimerizm durumudur. Öte yandan yarattığı immünodestrüktif süreç açısından özgündür. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda verici T lenfositlerinin klonal çoğalma göstererek alıcıya ait "yabancı" MHC Klas II antijenlerine karşı bir "sitokin fırtınası" uyardığı bilinmektedir [32,35-37]. Ancak, transfüzyon ilişkili GVH hastalığının immünkompetan bireylerde daha fazla görüldüğü bildirilmiştir [36]. Tüm kan bileşenlerinin transfüzyonuyla görülebilen bu tablo kan bileşenlerinde gama ışınlama yapılarak önlenebilmektedir [38].

Transfüzyonun immünolojik etkileri yalnızca alloimmünizasyon ve buna bağlı süreçlerle sınırlı değildir. Eritrosit transfüzyonu yapılan renal transplant hastalarında organ reddinin daha düşük oranlarda gözlenmesi transfüzyonun immünsüpresif etkilerinin fark edilmesini sağlamıştır. Transfüzyonla ilişkili immünomodulasyon (TRIM) olarak adlandırılan bu duruma neden olan olaylar tüm yönleriyle anlaşılmamış olsa da iki temel düzenek bulunmaktadır. Allojenik transfüzyonlardan sonra CD4+ T lenfositlerin etkilendiği, Th2 hücrelerden sitokin salınımı artarken Th1 hücrelerden sitokin salınımının azaldığının gösterilmesi hücresel bağışıklık düzeneklerinin rolünü öne çıkartmakta; öte yandan soğukta saklanan kan bileşenlerinde bulunan lökositlerin apopitoza gitmesi ve apopitoptik hücrelerin infüzyonuyla immünsüpresyonun ortaya çıkması kan bileşenlerinin özellikleri ve hazırlanma, saklanma koşullarından nonspesifik olarak etkilenen doğal bağışıklık düzeneklerinin de yer aldığını düşündürmektedir [3,39-43]. Öte yandan bazı araştırıcılar saklama koşullarına bağlı ortaya çıkan yan ürünlerin etkisinden çok doğrudan eritrositlerin transfüzyonuna bağlı iyi tanımlanmış, immünosüpresif etkilerin TRIM kapsamında değerlendirilmesini önermektir [43].

Transfüzyon ile ilişkili immünolojik süreçler, kan bağışçılarının seçiminden kan bileşenlerinin hazırlanma ve saklanma koşullarına, alıcı ve vericilerin immünobiyolojik özelliklerinden alıcıların klinik durumlarına uzanan pek çok etkene bağlı olarak değişmektedir. Bu süreçlerin araştırılması ve daha iyi anlaşılması ise hasta ve transfüzyon güvenliği açısından daha etkili sonuçlar alınabilmesini olası kılacaktır.

Çıkar Çatışması: Yazarların bu makale ile ilgili çıkar çatışması yoktur.
Finansal Destek: Herhangi bir kurum veya kişiden finansal destek alınmamıştır.

Conflict of Interest: The authors declares that he has no conflict of interest.
Funding: This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

KAYNAKLAR

1. Neal MD, Raval JS, Triulzi DJ, Simmons RL. Innate immune activation after transfusion of stored red blood cells. Trans Med Rev. 2013;27:113-8. https://doi.org/10.1016/j.tmrv.2013.01.001
2. Figueiredo RT, Fernandez PL, Mourao-Sa DS, et al. Characterization of heme as a activator of Toll-Like Receptor 4. J Biol Chem. 2007;282:20221-9. https://doi.org/10.1074/jbc.M610737200
3. Abbas AK, Litchman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology, 8th ed., Elsevier Saunders, Philadelphia, 2015. p.51-169.
4. Denomme GA. The structure and function of the molecules that carry human red blood cell and platelet antigens. Trans Med Rev. 2004;18:203-31. https://doi.org/10.1016/j.tmrv.2004.03.006
5. Storry JR, Castilho L, Chen Q, et al. International society of blood transfusion working party on red cell immunogenetics and terminology: report of the Seoul and London meetings. VOXS. 2016;11:118-22. https://doi.org/10.1111/voxs.12280
6. Curtis BR, McFarland JG. Human platelet antigens-2013. VOXS. 2014;106:93-102. https://doi.org/10.1111/vox.12085
7. Veldhuisen B, Porcelijn L, van der Shoot E, de Hass M. Molecular typing of human platelet and neutrophil antigens (HPA and HNA). Transfus Apher Sci. 2014;50:189-99. https://doi.org/10.1016/j.transci.2014.02.014
8. Choo SY. The HLA system: Genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. Yonsei Med J. 2007;48:11-23. https://doi.org/10.3349/ymj.2007.48.1.11
9. Bux J. Human neutrophil alloantigens. VOXS. 2008;94:277-85. https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2007.01031.x
10. Flesch BK, ISBT HNA nomenclature subcommittee. Human neutrophil antigens: a nomenclature update based on new alleles and new antigens. VOXS. 2015;10:243-9. https://doi.org/10.1111/voxs.12121
11. Zwazinga JJ, van Ham SM. Essential immunology for transfusion medicine. In: Murphy MF, Pamphilon DH, Heddle NM (eds).PracticalTransfusion Medicine. 4th ed. Oxford, John Wiley&Sons Ltd.; 2013: 9-20.
12. Zimring JC, Welniak L, Semple CW, et al. Current problems and future directions of transfusion-induced alloimmunization: Summary of NHLBI working group. Transfusion. 2011;51:435-41. https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2010.03024.x
13. Meny G. Determining the clinical significance of alloantibodies. VOXS. 2015;10:39-43. https://doi.org/10.1111/voxs.12124
14. Evers D, van der, Bom JG, Tijmensen J, et al. Red cell alloimmunisation in patients with different types of infections. Br J Haematol. 175:956-66. https://doi.org/10.1111/bjh.14307
15. Tormey CA, Hendrickson JE. Transfusion-related red blood cell alloantibodies: Induction and Consequences. Blood. 2019;133:1821-30. https://doi.org/10.1182/blood-2018-08-833962
16. Espinoza JP, Caradeux J, Norwitz ER, Illanes SE. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Rev Obstet Gynecol. 2013;6:e15-e21.
17. Brojer E, Husebekk A, Debska M, et al. Fetal/neonatal alloimmune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnostics and

prevention. Arch Immuno Ther Exp. 2016;64:279-90. https://doi.org/10.1007/s00005-015-0371-9
18. Brand A. Immunological complications of blood transfusions. Q Med Rev. 2016;45:e313-e24. https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.06.024
19. Petz LD. By stander immune cytolysis. Trans Med Rev. 2006;20:110-40. https://doi.org/10.1016/j.tmrv.2005.11.002
20. Dasararaju R, Marques MB. Adverse effects of transfusion. Cancer Control. 2015;22:16-25. https://doi.org/10.1177/107327481502200104
21. Lee C, Ayob Y. Approach to managing platelet refractory patients. VOXS. 2015;10:89-94. https://doi.org/10.1111/voxs.12139
22. Stanworth SJ, Navarrete C, Estcourt L, Marsh J. Platelet refractoriness-practical approaches and ongoing dilemmas in patient management. Brit J Haematol. 2015;171:297-305. https://doi.org/10.1111/bjh.13597
23. Pavenski K, Freedman J, Semple JW. HLA alloimmunization against platelet transfusions: pathophysiology, significance, prevention and management. Tissue Antigens. 2012;79:237-45. https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2012.01852.x
24. Brown CJ, Navarrete CV. Clinical relevance of the HLA system in blood transfusion. VOXS. 2011;101:93-105. https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2011.01474.x
25. Hirayama F. Approach of using established and new laboratory tests to more comprehensively investigate noninfectious and nonhemolytic transfusion reactions- along with the experience in Japan. VOXS. 2013;105:183-95. https://doi.org/10.1111/vox.12057
26. Looney MR. Current concepts in TRALI pathogenesis. VOXS. 2016;11:206-10. https://doi.org/10.1111/voxs.12199
27. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. Blood. 2009;113:3406-17. https://doi.org/10.1182/blood-2008-10-167643
28. Sachs UJ. Recent insights into the mechanism of TRALI. VOXS. 2013;8:142-8. https://doi.org/10.1111/voxs.12026
29. Peters AL, Vlaar APJ. Non-antibody mediated TRALI-current understanding. VOXS. 2016;12:260-7. https://doi.org/10.1111/voxs.12315
30. Storch EK, Hillyer, Shaz BH. Spotlight on pathogenesis of TRALI: HNA-3a (CTL2) antibodies. Blood. 2014;124:1868-72. https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-538181
31. Schonbacher M, Heinzl MW, Dauber EM, et al. Granulocyte-reactive antibodies are associated with red blood cell alloimmunization. VOXS. 2014;107:200-3. https://doi.org/10.1111/vox.12152
32. Berthold T, Schubert N, Muschter S, et al. HNA antibody-mediated neutrophil aggregation is dependent on serine protease activity. VOXS. 2015;109:366-74. https://doi.org/10.1111/vox.12292
33. Reed W, Lee TH, Norris PJ, Utter GH, Busch MP. Transfusion-associated microchimerism: a new complication of blood transfusions in severely injured patients. Semin Hematol. 2007;44:24-31. https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2006.09.012
34. Bloch EM, Jackman RP, LeeTH, Busch MP. Transfusion-associated microchimerism: the hybrid within. Trans Med Rev. 2013;27:10-20. https://doi.org/10.1016/j.tmrv.2012.08.002
35. Kopolovic I, Ostro J, Tsubota H, et al. A systematic review of transfusion-associated graft-versus-host disease. Blood. 2015;126:406-14. https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-620872
36. Jawa RS, Young DH, Stothert JC, Kulaylat MN, Landmark JD. Transfusion-associated graft versus host disease in the immunocompetent patient: an ongoing problem. J Intensive Care Med. 2015;30:123-30. https://doi.org/10.1177/0885066613492645
37. Gokhale SG, Gokhale SS. Transfusion-associated graft versus host disease (TAGVHD)-with reference to neonatal period. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015;28:700-4. https://doi.org/10.3109/14767058.2014.928859
38. Fast LD. Preventing transfusion-associated graft-versus-host disease: state of the art. J Int Clin Transfusion Med. 2015;3:1-6. https://doi.org/10.2147/IJCTM.S76290
39. Vamvakas EC, Blajchman MA: Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update. Blood Rev. 2007;21:327-48. https://doi.org/10.1016/j.blre.2007.07.003
40. Refaai MA, Blumberg N. Transfusion immunomodulation from a clinical perspective: an update. Expert Rev Hematol. 2013;6:653-63. https://doi.org/10.1586/17474086.2013.850026
41. Muszynski JA, Spinella PC, Cholette JM, et al. Transfusion-related immunomodulation: review of the literature and implications for pediatric critical illness. Transfusion. 2017;57:195-206. https://doi.org/10.1111/trf.13855
42. Cata JP, Wang H, Gottumukkala V, Reuben J, Sessler DI. Inflammatory response, immunosupression, and cancer recurrence after perioperative blood transfusions. Br J Anaesth. 2013;110:690-701. https://doi.org/10.1093/bja/aet068
43. Youssef LA, Spitalnik SL. Transfusion-related immunomodulation: a reappraisal. Curr Opin Hematol. 2017;24:551-7. https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000376

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2020;10(3):210-8
doi:10.5222/buchd.2020.21549

Derleme / *Review*

Epilepsili Çocuklarda Ketojenik Parenteral Beslenmede Klinik Uygulama

Aycan Ünalp
Gürkan Gürbüz
Zeynep Akışın

Clinical Practice in Ketogenic Parenteral Nutrition in Children With Epilepsy

ÖZ

Yüksek yağ, düşük karbonhidratlı ketojenik diyetler yaklaşık bir yüzyıldır epilepsi tedavisinde kullanılmaktadır. Son yıllarda dirençli pediyatrik epilepsilerin tedavisi için geleneksel olarak kullanılan ketojenik diyetlerin kullanımı, refrakter status epileptikustan febril enfeksiyon ilişkili epilepsi sendromuna kadar değişen koşulları içerecek şekilde genişlemiştir. Enteral yolun kullanılamadığı bu gibi durumlarda parenteral ketojenik diyetin akla getirilmesi yaşam kurtarıcı olabilir. Ancak, etkili ve güvenilir bir şekilde bu tedavinin başlanarak uygun şekilde izlem yapılması için dikkat edilmesi gereken noktalar bulunmaktadır. Bu derlemenin amacı, daha önce yapılmış olan olgu bildirimi, çalışma ve uluslararası klinik uygulama klavuzunun ışığında hekim ve diyetisyenlerin bu konudaki farkındalığını arttırmaktır.

Anahtar kelimeler: *Ketojenik diyet, parenteral beslenme, çocuk, epilepsi*

ABSTRACT

High-fat, low-carb ketogenic diets have been used around for over a century for the treatment of epilepsy. In recent years, the use of ketogenic diets traditionally used for the treatment of resistant pediatric epilepsies has expanded to include conditions ranging from refractory status epilepticus to febrile infection-related epilepsy syndrome. In such cases where the enteral route can not be used, it may be life-saving to consider the parenteral ketogenic diet. However, there are some points to be considered for proper and effective monitoring by starting this treatment effectively and reliably. The aim of this review is to increase the awareness of physicians and dieticians on this subject in the light of the case reports, studies and international clinical practice guide.

Keywords: *Ketogenic diet, parenteral nutrition, children, epilepsy*

Received/Geliş: 29.04.2020
Accepted/Kabul: 18.08.2020
Published Online: 22.12.2020

Aycan Ünalp
SBÜ Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İzmir, Türkiye
aycanunalp@mynet.com
ORCİD: 0000-0002-3611-5059

G. Gürbüz 0000-0001-6640-636X
Tekirdağ Çorlu Devlet Hastanesi, Tekirdağ, Türkiye

Z. Akışın 0000-0002-2865-4810
SBÜ Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye

GİRİŞ

Ketojenik diyet tedavisi (KDT) çocuklarda ve epilepsili ergenlerde etkinliği kabul görmüş daha çok ilaca dirençli epilepsilerde kullanılan ve olguların yaklaşık %50'sinde en az %50 nöbet azalması sağlayabilen bir tedavidir. Ayrıca bazı metabolik hastalıklarda KDT başlıca tedavi şeklini oluşturur; Glut-1 eksikliği sendromu, piruvat dehidrogenaz eksikliği (PDHE) gibi [1-3]. Bu tedaviyi uygulamanın birçok yolu vardır. Çoğu olguda KDT enteral diyet olarak verilir ve iyi tolere edilir. Yeterli büyümeyi sağlamak ve eksiklikleri önlemek için besin bileşimlerinin dikkatli ve ayrıntılı hesaplanmasını gerektirir. KDT'nin tolerans ve ketoza göre bireyselleştirilen, çoğu 3:1 veya 4:1 olarak (keton üreten bileşen: yağ/keton üretmeyen bileşenler: proteinle birlikte karbonhidratlar) farklı oranlarda kullanımı vardır fakat bazı çocuklar 1:1 veya 2:1 oranlarıyla da nöbet kontrolüne ulaşabilirler [4]. KDT ayrıca gerektiğinde enteral ürünün nazogastrik tüp veya perkütan endoskopik gastrostomi (PEG) ile verilmesiyle de yapılabilir.

Refrakter status epileptikus (RSE) ve febril enfeksiyon ile ilişkili epilepsi sendromu (FIRES) gibi nadir durumlarda KDT'nin bazen intravenöz (parenteral) yolla verilmesi gerekir. Parenteral yolla KDT'nin kullanılması akut olarak sindirim sisteminin geçici bir disfonksiyonu olduğunda veya daha nadiren kronik sindirim sistemi disfonksiyonu olan hastalarda gerekli olabilir. Bazen de yoğun bakım ünitesinden KDT baş-

© 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)

lanması istenir ve diyetisyenler fonksiyonel olmayan sindirim sisteminde bunu nasıl uygulayacaklarını düşünmeye başlarlar. Uluslararası bir uzmanlar grubu (n=14) ketojenik diyet-parenteral beslenme (KD-PN) için fikir birliği sağlamak üzere bir anket çalışması yapmıştır. Dokuz farklı ülkeden 24 merkez ankete yanıt vermiştir. Bu çalışmanın amacı, uzmanlarla birlikte literatürden elde edilen kanıtlara dayanılarak KD-PN'un güvenli bir şeklide uygulanmasına rehberlik etmektir. Bu öneriler uluslararası bir uzmanlar grubu tarafından oluşturulmuştur ve fikir birliğine dayalıdır [5] (Tablo 1).

Literatürde çoğu olguda Ketojenik Parenteral Nutrisyon enteral uygulanan KDT yerine uygulandığında yalnızca birkaç gün kullanılmıştır. Parenteral beslenme kullanılması bazen intestinal ileus, şiddetli kusma veya diyare gibi akut hastalıklaraneden olabilir. Enteral yolun kullanımının zor olduğu parenteral KD'in uzun süreli kullanıldığı birkaç olgu bildirilmiştir [6,7]. Daha önce bildirilen olgulardan elde edilen bilgilere göre parenteral KD, KDT'nin ayırt edici özelliği olan ketozis oluşumuna neden olmaktadır. KDT'nin

Tablo 1. KD-PN uygulanması için 23 öneri [5].

KPN yalnızca yoğun bakım ünitesinde başlanmalıdır.

1. Genel olarak KD-PN ile KDT'nin endikasyon ve kontrendikasyonları (örn. yağ asidi oksidasyon bozuklukları) benzerdir.
2. >48 saatten uzun bir süre ağızdan hiçbir şey yenemeyeceği beklenen olgularda KDT'i parenteral olarak başlayın.
3. Yeni başlanacak olan KDT olgularında kontrendikasyonları kontrol edin.
4. Medikal ve beslenme durumlarının dikkatle değerlendirilmesi: preterm doğan infantlar ve malnutrisyonlu çocuklar yüksek komplikasyon riskine sahip ve bu nedenle KD-PN'dan kaçınılmalıdır.
5. Olabiliyorsa tüm ilaçları karbonhidrat içermeyen forma çevirin (tablet), en az gliserol ve karbonhidrat içeren diş macununu kullanmayı planlayın. İntravenöz ürünün karbonhidrat ve alkol içeriği son KD-PN diyet oranına göre hesaplanmalıdır.
6. İlk defa KDT başlanacak olduğunda ketozis sağlamak için maksimum 24 saat ilaveten açlık uygulanabilir. Not: hiperketozis ve/veya hipoglisemi kalori kısıtlanması ile hızlanabilir.
7. Bazal beslenme değerlendirmesi yapın: ideal ağırlık/boy ve boy/yaş kullanın.
8. Sıvı: parenteral beslenme için gereken net sıvı volümünü belirleyin. Medikal durum, vücut ağırlığı, ekskresyonlar, kan elektrolitleri, asid baz statusu, hematokrit, idrar dansitesi ve idrar elektrolitlerinin farkında olun.
9. Kalori: hedefin %50'si ile başlayın lipidler arttırıldığında 1 hafta içinde maksimuma çıkın. İstirahat enerji gereksiniminin veya hesaplanan enerji ihtiyacının %70-80'ini hedefleyin. Hesaplanan enerji gereksiniminin %50'sinin alınması kısıtlı bir zamanda (3-4 gün) kabul edilebilir. Eğer mümkünse dinlenme enerji gereksinimini ve solunumsal bölümünü ölçün. Hiperalimentasyonun risklerinin farkında olun.
10. Karbonhidratlar: ketozis sağlamak için glukoz/dekstroz kullanımından KD-PN başlangıcının 3-4 gününde kaçınılmalıdır. Klinik olarak uygun olduğunda belli miktarda karbonhidrat gliserol metabolizmasıyla iv lipid emülsiyonlarından sağlanacaktır. Kan elektrolitleri temelinde %0,45 sodyum klorür veya diğer sıvıları uygulayın. Takiben, keton ve glukoz düzeyleri ve laboratuvar kontrollarıyla en düşük dekstroz ile veya orijinal enteral KD'in karbonhidratını maksimum miktarda veren %5 dekstroz solüsyonu ile başlayın.
11. Protein: Hedef olarak %100 gereksinimleri hedefleyin, minimum gereksinim olarak 1,5 g/kg/gün. Ketozisi maksimum elde etmek için geçici olarak 0,5-0,8 g/kg/g'e kısıtlanabilir. Kritik hastalık sırasında pozitif nitrojen dengesini sağlamak için ilave protein gerekebilir.
12. Lipidler: Hedef lipidlerin %50'si veya 1-2 g/kg/g ile başlayın. Her 1-2 günde 1 artış ile (trigliserit düzeylerine göre) maksimum 4 g/kg/g'e kadar artış yapın. Lipidleri sürekli olarak çalıştırın. Balık, yumurta, soya fasülyesi veya fındık proteinlerine karşı allerji veya hipersensitiviteye dikkat edin.
13. Diyet oranı: Başlangıçta 1:1 ile başlayıp, 1-2 günde artış ile olası olan en yüksek orana çıkın. Diyet oranında amaç; 3-4 gün içinde 2.0:1-2.9:1 aralığına ulaşmaktır (lipid emülsiyonlarından gliserole dönüşüm dahil). Amaç en düşük komplikasyon düzeyiyle, en yüksek diyet oranını sağlamaktır. Ketozizi arttırmak için karnitin eklemeyi düşünün (50 mg/kg, maksimum 1000 mg/g).
14. Vitamin/mineral eklenmesi yaşa uygun olmalı ve hastanın ağırlığını göz önünde tutun.
15. Tedavinin gecikmesinden (7 günden fazla) kaçınılmalıdır; önceden ketojenik diyet almakta olan çocuklar (ketozisin devamı) veya epilepsi kontrolü için (RSE veya FIRES) KDT acilen gerekli olduğunda (ketozise erişmek için).
16. Uygun ketoz seviyesine her zaman ulaşılamayabilir, nöbet yükü azaldığında bu kabul edilebilir.
17. Parenteral beslenmenin genel komplikasyonlarından korunmak için ASPEN veya ESPGHAN/ESPEN kılavuzlarını kullanın.
18. KDT sırasında parenteral beslenmenin yan etkileri en sıklıkla lipidlerin yükselmesi, ketozisin yetersiz olması (1,5 mmol/L), hipoglisemi (45 mg/dl); daha az sıklıkla hiperketozis (6,5 mmol/L), hiperbilirubiniemi, karaciğer fonksiyon testlerinin ve pankreatik enzimlerin bozulmasıdır.
19. Özel bir beslenme rejimi dikkatle seçilmeli ve izlenmelidir.
20. Propofol anestezisi sırasında KD-PN başlanması önerilmez, yalnızca dikkatlice yapılabilir.
21. Yakın takip başlangıçta tamamlanmalı, takip sırasında sürdürülmeli, hastanın medikal ve beslenme durumuna göre uyarlanmalıdır.
22. Değerlendirme KD'in ilk enteral reçetesi ile sağlanan nöbet kontrolünün devam ettirilmesine dayanacaktır. RSE veya FIRES olgularında etkinlik hem klinik hem de elektroensefalografik olarak değerlendirilmelidir.
23. Enteral bir beslenmeye geçiş tıbbi durum ve beslenme durumuna göre ayarlanmalıdır. Trofik beslenmeyi mümkün olan en kısa zamanda ve uygun olduğunda başlatın.

parenteral olarak başlatılıp birkaç gün sonra enteral uygulamaya geçildiği tedavi şekli bir çok ekip tarafından raporlanmıştır [8-10]. KD-PN uygulaması hipertrigliseridemi veya pankreatik ve karaciğer enzimlerinde yükselme gibi yan etkilere yol açabilir. Bu değişikliklerin önemi, geçici veya uzun süreli olup olmadığı belirlenememiştir. Bu parametreler dikkatle izlenmeli ve aktif olarak yönetilmelidir. Parenteral yolla KD uygulanmasının sepsis, kateter trombozu gibi TPN ile benzer risklere sahip olduğu varsayılmaktadır (yazarların uzman görüşü).

Tedavinin Hazırlanması:

Genel olarak KD'in endikasyon ve kontrendikasyonları (Örn. yağ asidi oksidasyon defektleri) parenteral ve enteral beslenmede aynıdır. Fakat şu 2 durumda KD'in parenteral olarak uygulanması düşünülmelidir: önceden KDT alan çocuğun enteral beslenmesinin olası olmadığı durumlar (ketozis sağlanması ve nöbet durdurucu etkisi için) veya KDT'nin enteral olarak beslenemeyecek olan hastada başlanması (nöbetleri azaltmak amacıyla). Son zamanlarda giderek artarak RSE ve FIRES durumlarında KD uygulandığı rapor edilmiştir [11,12]. Bu akut durumlarda KDT enteral yolla uygulanmıştır, (Chiusolo ve ark. 47 çocuk hastanın 46'sında bildirdiler.) ancak hastaların bir kısmı parenteral uygulamaya gereksinim duyabilir.

Parenteral beslenmenin yan etkileri hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, hepatik (GOT, GPT, GGT) ve pankreatik enzimlerin (amilaz, lipaz) yükselmesi olarak bildirilmiştir [6,7]. Genel olarak kabul edilen; bir çocuk 48 saatten fazla enteral yolla beslenemeyecekse parenteral beslenme düşünülmelidir [13,14]. Akut aşamada KDT ilk kez başlanacaksa ketozis açısından en üst düzeyde etki elde edebilmek için hastanın 24 saat açbırakılması uygun olabilir. Bunun için glukoz ve keton düzeyleri dikkatlice izlenmelidir. Prematüre çocuklarda malnutrisyon ve komplikasyon riski yüksek olduğu için parenteral KDT yapılmamalıdır. KD-PN başlanmadan önce beslenmenin değerlendirilmesi ve antropometrik veriler düzgünce tamamlanmalıdır. Olası olabilecek allerji veya hipersensitiviteler ortaya konulmalıdır. Parenteral beslenme ve KDT'nin ayrıntıları ve amaçları hastanın medikal ekibiyle tartışılmalıdır. Tüm ilaçlar (intravenöz olanlar da dahil) en düşük karbonhidrat içeren formlara dönüştürülmelidir. İntravenöz formlar genellikle dekstroz içerir veya kalori sağlayabilir, ki bu da ketozisi negatif etkileyebilir. İntravenöz ilaç yazılırken dikkatlice düşünmek gerekir (Örn. Pentobarbital-gliserol ve alkolden karbonhidrat üretimine yol açar.). Tedavi başlamadan önce tüm ilaçların karbonhidrat içeriğini değerlendirmek üzere bir eczacı ile iş birliği yapmak gerekir. Kullanılan diş macunundaki karbonhidrat bile düşünülmesi gereken bir konudur. Çoğu hastada sıvı olarak kullanılan epilepsi ilaçlarının tablet veya iv. formlara dönüştürülmesi yeterlidir.

Diyet Reçetesi:

Sıvı

Tıbbi uygulamada, toplam parenteral beslenme hacmi yoğun bakım ünitesinde kullanılan çok çeşitli ilaçları seyreltmek için gereken hacim ile sınırlıdır. Sıvı gereksinimi değişkendir ve hastanın tıbbi durumu, vücut ağırlığı, çıkardıkları, kan elektrolitleri, asid-baz durumu, hematokrit, idrar yoğunluğu ve idrar elektrolitlerine göre biçimlendirilmelidir [14]. Sıvı gereksiniminin değerlendirilmesinde Holliday–Segar formülü kullanılabilir. Louw ve ark.'nın [5] yaptığı anket çalışmasından çıkan sonuçlar sıvı gereksinimiyle ilgili herhangi bir öneri içermemektedir.

Kalori

Parenteral nutrisyona yönelik uluslararası kılavuzlar %100 enerji gereksinimi alımının her zaman sağlanamayabileceğini ve gereksinimin hastalığın fazına göre değişebileceği üzerinde hemfikirdirler: akut ve stabil fazda önemli derecede düşüktür. Olabiliyorsa dinlenme enerjisinin ölçümü yapılmalıdır. Kalori alımı bireysel durumlara göre ayarlanmalıdır. FIRES durumundaki hasta kritik olarak hastayken, sedatize komada olan bir hastada dinlenme enerji gereksinimi daha düşük olabilir. Hastanın tıbbi durumu değiştikçe yinelenen ölçümler yapılmalıdır (Örn. ateş, inflamasyon) fakat hiperalimentasyondan kaçınmak gerekir; metabolik dengeyi bozabilir, karaciğer zedelenmesi ve refeeding sendromu riski nedeniyle (Örn. ciddi malnutrisyonlu hastalarda). Yoğun bakımda dinlenme enerji ihtiyacını hesaplamak olası olmuyorsa

Schofield ağırlık denklemi kullanılabilir [15]. Bazı çalışmalar kalori alımının günlük önerilenin %50-75'ine azaltılmasını önermektedirler [8,9]. Amaç KD-PN reçetesinin glukoz ve protein düşük, ve yağ içeriği yüksek olarak verilmesidir. Uluslararası anketin sonuçları klinik pratikte enerji gereksiniminin çok farklı yollarla hesaplandığını göstermiştir. Örn. önerilen günlük alımın %50-90'ı, parenteral beslenme volümüne bağlı kalori alımı, dinlenme enerji gereksiniminin hesaplanması, Schofield denklemi gibi. Ancak, KDT'nin düzenlenmesi temelinde her zaman elde edilen kalorinin alımı gerçekleştirilemeyebilir.

Karbonhidratlar

Uluslararası total parenteral beslenme (TPN) kılavuzları glukoz alımını protein-olmayan kalori alımının %40-60'ı olacak şekilde önermektedirler ki bu oran KD ve KD-PN için geçerli değildir [13]. KDT sırasında izin verilen karbonhidrat miktarı enerji ve protein gereksinimlerinin hesaplanmasını takip ederek gerekli yağ reçetesini belirledikten sonra belirlenir. KD-PN sırasında keton seviyesini korumak için önceki KD'lerdeki günlük karbohidrat alımı parenteral beslenmede reçete edilen maksimum karbonhidrat miktarı için bir kriter olarak kullanılmalıdır. Klinik uygulamada, ketozis için son glikoz temini olası olan en yüksek lipid ve yetersiz beslenmeyi önlemek için güvenli protein alımının minimumuna bağlıdır. Ketozisi sağlamak ve korumak için diyet başlangıcında KD-PN sırasında dekstroz/glikoz solüsyonunun çıkarılması ile karbonhidrat alımından kaçınılabilir. Küçük çocuklarda hipoglisemi riskine karşı özel bir dikkat göstermek gerekir, özellikle akut hastalık sırasında. Çünkü birçok KD-PN dekstoz/glikoz içermez veya %5'in altında içerir ve glikoz infüzyon hızı çok düşük (sıfıra yakın) olabilir. Sıvı kısıtlaması durumunda, uygun bir günlük glukoz uygulaması sağlamak için daha yüksek dekstroz/glukoz yüzdesi gerekebilir. İntravenöz lipid emülsiyonları-metabolizasyondan sonra-aynı zamanda karbonhidrat (%2,2-2,5 gliserol oranı) içerebilir. Bu karbonhidratlar düşünülürse son diyet oranı farklı olabilir. Hatta, iv. ürünler (pentobarbital gibi sedatifler) gliserolden yalnızca karbonhidrat değil aynı zamanda alkol oluşturabilir [16]. Literatürde 3 çalışma formülasyonlarında %5 dekstroz kullandılar ve bu nedenle toplam karbonhidrat kullanımını azaltmak için %0,45 sodyum klorürü sirküle ederek parenteral beslenme döngülerini kısalttılar (16 saatten 8 saate) [9,17]. Bu eğilim büyük olasılıkla birbirlerinin deneyimlerinden uyarlandı. Uluslararası anketin sonuçlarına göre, 24 merkezden %58'i gliserolü karbonhidrat kaynağı olarak diyet oranı hesaplamasında kullanmamıştır. Merkezlerin %64'ü başlangıçta dekstoz/glukoz içermeyen solüsyon kullanırken, %42'si düşük dekstroz/glukoz solüsyonu ile başladıklarını belirtmişlerdir [5].

Protein

Uluslararası parenteral beslenme kılavuzlarına göre, kritik hastalık, termal zedelenme ve catch-up growth sırasında protein gereksinimi %20-50 kadar arttırılmalıdır. Kritik hastalığı olan hastalar durumlarının ciddiyetine bağlı protein yıkımı nedeniyle malnutrisyon riskine sahiptir ki çok küçük yaşlarda (infant ve küçük çocuklarda) bu durum daha belirgindir. Malnutrisyondan korunmak için ideal ağırlığa göre minimal protein alımı 1,5 g/kg yeterlidir [18,19]. Literatüre göre, çalışmalar 1 g/kg/g protein alımını amaçlamayı önermekte fakat klinik pratikte 0,5 g/kg ile 0,8 g/kg alınması daha gerçekçi gibi görünmektedir. Yalnızca bir çalışmada, Dressler ve ark. [7] KD-PN sırasında ortalama protein alımını 2 g/kg/g ile 1,5 g/kg arasında önermiştir ki bu da çok küçük çocuklarda (ort. yaş: 1 yaş 10 ay) ortalama diyet oranının 0,9:1 olmasına neden olmuştur. Charlie Derneğindeki Beyaz Kitap'ta stres sırasında ketojenik diyette 1,5 g/kg protein önerilirken kısa dönemde 0,5 g/kg-0,8 g/kg kullanımının kabul edilebileceği belirtilmektedir [16]. Uluslararası anketin sonuçları 24 uzman merkezin %63'ünde PN reçetesinde protein alımının 1 g/kg'dan fazla olarak hesaplandığını göstermiştir [5]. KD-PN sırasında diyet oranını maksimum sınırlara optimize etmek yeterli protein ve karbonhidrat alımını sınırlar. Bu nedenle klinik uygulamada malnutrisyondan korunmak için, karbonhidratlar ihmal edilerek (glukoz ve keton seviyeleri buna izin verdiğinde) protein alımına öncelik verilmelidir.

Lipidler

KD-PN'da nöbet kontrolü için optimal ketozis sevi-

yesini sağlamak için lipidlerin verilmesi son derece önemlidir. Klinik pratikte zor olan kısa süreli kullanımda bile yan etki (Örn. hiperlipidemi) oluşabilmesidir. Lipidler parenteral beslenmenin önemli bir komponentidir çünkü küçük bir volümle ve düşük osmolariteyle kalori alımına büyük miktarda katkıda bulunurlar, bu nedenle periferik infüzyona da uygundurlar. Aynı zamanda esansiyel yağ asitleri sağlarlar [20]. İntravenöz lipid emülsiyonlarının değişik bileşenleri bulunur; bu nedenle KD-PN başlamadan önce allerji ve hipersensitiviteleri ekarte etmek önemlidir. Çünkü pek çok intravenöz lipid emulsiyonları yumurta, zeytin, soya fasülyesi veya fıstık proteinleri içerir. Uluslararası kılavuzlar 1-2 g/kg/g arasında başlayıp 2,5-3 g/kg/g'e arttırmayı [13] veya 2 g/kg/g ile başlayıp 3-4 g/kg/g'e çıkmayı önermektedir [20]. Santral intravenöz yolla devamlı infüzyon daha iyi tolere edilebilir. Klinik uygulamada diyet oranını en üst düzeye çıkarmak için 4 g/kg/g uygulanması gerekli olacaktır. Literatürde Roan ve ark.'nın [8] olgu sunumunda ve Jung ve ark. [9] tarafından yapılan KD-PN ile ilgili çalışmada, en az 4 g/kg/g lipid verildiği raporlanmıştır. Lin ve ark. [17] ve Dressler ve ark.'nın çalışmalarında, lipid olarak 3 g/kg/g kullanılmıştır. Dressler ve ark.'nın [7] 17 infant ile yaptığı çalışmada, ort. KD diyet oranı 0,9:1 (SD 0,28; 0,6-1,5 arasında) olarak bildirildi. Önceden KDT almakta olan 13 çocuktan 10'u KD-PN sırasında nöbet kontrol seviyelerini aynen devam ettirebilirken, KD-PN'a yeni başlanan 4 çocuktan 2'sinde sırasıyla %50 ve %86 nöbet azalması deneyimlemişlerdir. Beyaz Kitap lipidleri 2-3 g/kg/g ile başlayıp 4 g/kg/g'e çıkmayı önermektedir [16]. Uluslararası ankete göre çoğu merkez parenteral beslenme lipidlerini 1-3 g/kg (%54) ile başlayıp, basamak şeklinde çıkılarak 3-4 g/kg/g hedeflenmektedir. Merkezlerin %66,6'sında yağ asidi oksidasyonunu uyarmak için karnitin eklenmektedir (50 mg/kg, en fazla 1000 mg/g). Tolere edilen en yüksek lipitlere ve beraberindeki gliserol miktarına bağlı olarak 4:1 diyet oranına ulaşılamayabilir, ancak yine de bu oran nöbetleri azaltmada etkili olabilir.

Vitamin ve Mineraller

Parenteral vitaminler ve mineraller genellikle karışım olarak sağlanır. Vitaminler ve mineraller her ikisi de belirli farmakolojik problemlere yol açabilir. İntravenöz olarak verildiğinde, bazıları tüpe yapışabilir veya ışıkla bozulabilir. Ayrıca karışımın ve bileşenlerin kararlılığı da belli bir etkiye sahip olabilir. Bu nedenle hastaya verilen vitamin/mineral miktarı amaçlanan dozdan daha düşük olabilir [21,22]. Vitamin ve mineral karışımlarının farklı formları vardır fakat hastaya hastane/eczane protolüne göre verilirler. Literatürde Roan ve ark.'nın [8] olgu sunumunda, standart multivitamin ve elektrolitler kullanılmıştır; eksikliğini önlemek için 2-2,5 µg/kg/g selenyum başlanmasını önermişlerdir. Uzun süreli parenteral beslenme kullanımı durumunda 1 mg vitamin K/D, ve diyare varsa çinko (çıkışa göre 10-15 mg/L) eklenmesi önerilir [23]. Diğer çalışmalar uluslararası kılavuzlara göre destekleyici kullanmışlardır [21,22]. Ketojenik diyetle ilgili Beyaz Kitap bu konuda spesifik bir öneri vermemektedir [16]. Uluslararası anketin sonucu 24 merkezin 20'sinin bir multivitamin eklediğini gösterdi [5].

KD-PN Başlatma

Uluslararası kılavuzlar (Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Derneği, Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği, Amerika Parenteral ve Enteral Beslenme Derneği) pediatrik hastalarda TPN için kılavuzluk eder fakat bu öneriler KDT açısından değerlendirilmelidirler [18]. Eğer bir hasta enteral beslenmeyi ve ketojenik diyeti tolere edemezse antikonvülsan olarak KD-PN düşünülmelidir. Bununla beraber, KD-PN'in dikkate alınması gereken zaman değişkendir. Yakın zamanlarda güncellenen kılavuzlar bir hastanın 48 saat içinde enteral beslenmeyi yeniden başlatamayacağı tahmin edildiğinde parenteral beslenmeye başlanmasını önermektedir [14]. Yakın tarihli bir yayın kritik hasta çocuklarda TPN'yi (7 güne kadar) ertelemenin yararlarını vurgulamıştır; ancak bu hala tartışılmaktadır ve genel uygulama değildir [24]. Uygun KDT altındayken tedavide gecikme olması istenmez çünkü çocuk ya KDT almaktadır, ya ketozisi sürdürmek zorundadır ya da akut nöbet kontrolü için acil olarak KDT'ne gereksinimi vardır (dirençli tekrarlayan nöbetler, RSE veya FIRES nedeniyle). Literatüre ve yapılan bir uluslararası ankete göre KD-PN sırasında birkaç gün içerisinde belirli bir keton seviyesine ulaşılabileceği açıkça gös-

terilmiştir [5]. Ketozisin izlenmesi hem idrarda ve/veya hem de kanda hergün veya günaşırı yapılır. Olası bir başlangıcı yapmanın birkaç yolu vardır ve hangisinin daha etkili olduğu açık değildir.

Yan Etkiler ve İzleme

Uluslararası TPN kılavuzları yan etkilerin tanımını da içerir [13,18] fakat KDT'e özgü özel bir bilgi sağlamazlar. Parenteral KD olarak RSE veya FIRES tedavisinde kullanıldığında, KDT sırasında olan yan etkiler meydana gelebilir (Örn. hipoglisemi, konstipasyon, hipertrigliseridemi, karaciğer enzimlerinde yükselme, pankreas amilazında yükselme). İlaçların parenteral beslenme içine karıştırılmasından ilaç uyumsuzluğu açısından kaçınılmalıdır KD-PN çalışmaları verilerine dayanarak [9,10] ve klinik pratikte, parenteral beslenme yalnızca birkaç gün bile verilse yan etkilerin sıklıkla saptandığı açıkça bellidir [25]. Çoğu yan etki geçicidir ve yoğun bakımda katı protokollerin kullanılmasıyla önlenebilir.

Uluslararası parenteral beslenme kılavuzuna göre KD-PN'un yağ, protein ve karbonhidratlarla tolere edilen orana kadar yavaşça başlanması, karaciğer fonksiyonlarının düzenli izlenmesi, hiperketozis ve hipoglisemiye hızlı müdahale edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (Örn. tıbbi ve beslenme durumuna göre keton ve glukoz izleme sıklığı düzenlenmelidir.). Propofol infüzyon sendromuna yol açabileceğinden propofol anestezisinden kaçınılmalıdır ki bu anestetiğin trgliserit içeriği yüksektir. Gerekli olduğu durumlarda çok dikkatli bir şekilde lipidler, böbrek, kardiak ve karaciğer fonksiyonları izlenmelidir. Bu alanda çok kısıtlı veri bulunmaktadır [7,26]. Beyaz Kitap KD-PN izlemi hakkında kısa öneriler içermektedir [16]. Uluslararası anket sonucunda çok çeşitli laboratuvar parametrelerinin (Örn. glukoz, keton değerleri veya bikarbonat/karbondioksid) KD-PN sırasında kontrol edilme sıklığı belirlenmiştir. İzlem ile ilgili öneriler Tablo 2'de verilmiştir.

Risk-Yarar Değerlendirmesi

KD-PN'un değerlendirilmesi etkinliğin, ketozisin ve yan etkilerin değerlendirilmesine dayanır. Başlanmış bir KDT yerine parenteral uygulama kullanıldığında değerlendirme nöbet kontrolünün sürdürülmesine dayanacaktır. Nöbet sıklığı genelde nöbet günlüğüne bazı epilepsi sendromlarında ise elektroensefalografi (EEG) kayıtlarına dayanır ki bu KD-PN değerlendirilmesinde başlıca kriter olacaktır. Medikal durumun dikkatli değerlendirilmesi (Örn. altta yatan hastalık, laboratuvar kontrolları) parenteral beslenme kullanımının güvenli olmasını sağlamak ve enteral KDT'nin ne zaman tekrar başlanacağına karar vermek için gereklidir. KD-PN tedavisi FIRES'ın da dahil olduğu refrakter status epileptikusta kullanıldığında, bazı kriterlerin uygulanması gerekecektir (anestetik ajanı kesebilme, devamlı EEG deşarjlarını azaltma, nöbetlerin kesilmesi açısından). Refrakter status epileptikus tedavisinde anestetik ajan kullanıldığında devamlı EEG kayıtlaması gereklidir. Etkinliğin değerlendirilmesinde kriter hem elektroensefalografik hem klinik iyileşmedir. Yukarıda belirtildiği gibi ketozun betahidroksibutirat seviyeleri ile değerlendirilmesi hastanın KDT'nin özelliklerine sahip olup olmadığını değerlendirmek açısından yararlıdır. Enteralden parenteral uygulamaya geçişten sonra ketozisin sürdürülmesinin veya KD-PN'nin başlatılmasından sonra ketozun ortaya çıkmasının değerlendirilmesi de yararlı olabilir. Ketozu izleme sıklığı, hastanın tibbi ve beslenme durumuna bağlı olacaktır. Literatürde ketozisin antinöbet etkinliğiyle direkt korelasyonu olmasıyla ilgili çelişkili bilgiler bulunmaktadır. Bundan dolayı KD-PN başlandığında ve yönetiminde şunlar düşünülmelidir: ketozis yalnızca klinik semptomların/ölçümlerin iyileşmesini gösteren bir kılavuz olarak kullanılır (Örn. nöbet sıklığı veya anesteziyi azaltabilme yeteneği) ve KD'in etkinliğinin sağlanmasında başlıca bir kılavuz olarak kullanılmaz. Ketonlar düşükse fakat hasta nöbetsiz olma gibi bir klinik yarar gösteriyorsa daha fazla bir şey yapmaya gerek yoktur. Parenteralden enteral ketojenik diyete geçişte yüksek risk profili temeline dayanarak parenteral beslenme periyodunun süresini kısıtlamak çok önemlidir. Ağızdan bir şey alamamanın nedeni çözüldüğünde enteral yol en kısa zamanda kullanılmalıdır. Parenteral beslenmenin nasıl kesileceğiyle ilgili detaylı bilgi sınırlıdır [16,27] fakat basamak şeklinde azaltma enteral beslenmenin tolerabilitesini arttırabilir [27]. Literatürde KD-PN'den enteral KD'e geçişle ilgili çok az bilgi vardır. Bazı çalışmalar

Tablo 2. KD-PN izlemi sırasında hangi parametrenin ne sıklıkla izleneceği ile ilgili öneriler [5].

(a) yeni başlanan parenteral KDT için bazal kontrol önerileri
(b) KD-PN izlemi sırasındaki öneriler

a-Kontrendike olan metanbolik hastalıkların ekarte edilmesi (Örn. yağ asidi oksidasyon bozuklukları, primer karnitin eksikliği, karnitin palmitoil transferaz 1 veya 2 eksikliği, karnitin translokaz eksikliği, piruvat karboksilaz eksikliği)
Anthropometrik ölçümler (ağırlık, boy, baş çevresi <1 yaş)
Diyetle alınan ve harcanan
Tam kan sayımı
Elektrolitler serum bikarbonat, total protein, kalsiyum, çinko, selenyum, magnezyum, fosfat dahil
Eser elementler; çinko, selenyum, bakır,
CRP, serum karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri (albumin, AST, ALT, üre, kreatinin dahil)
Açlık lipid profili
Serum açilkarnitin profili
İdrar analizi
İdrar kalsiyum ve kreatinin
Antiepileptik ilaç düzeyi (eğer olabiliyorsa)
Başlangıç sırasında
Günlük glukoz/gün aşırı
β-hidroksibutirat günlük/gün aşırı

b-

Değerler	<1 yaş Stabil olmayan	<1 yaş Stabil	>1 yaş Stabil olmayan	>1 yaş Stabil
Ağırlık	günlük	haftalık	2Xhf.	haftalık
Boy	haftalık	aylık	1X2hf.	1X3 ay
BÇ	1X2 hf.	aylık	-	-
Aldığı/çıkardığı	günlük	günlük	günlük	günlük
Nöbetler	günlük	günlük	günlük	günlük
Kan				
Kan gazları ve osmolarite	günlük	2-3Xhf	günlük	2Xhf.
Na, K, Cl,	günlük	2-3Xhf	günlük	2Xhf.
Ca, Mg, P				
Bakır	aylık	aylık	aylık	aylık
Tam kan sayımı	bilinmiyor	haftalık	bilinmiyor	haftalık
Albumin	günlük	2xhf	günlük	haftada
Şeker	1x4 saat	2-4X gün	günlük	haftalık
Bil.T/direkt	günlük	2xHf.	günlük	haftalık
Amilaz/lipaz	bilinmiyor	haftalık	bilinmiyor	haftalık
Üre	günlük	günlük	günlük	2xhf.
Kreatinin	günlük	günlük	günlük	2xhf.
Trigliserit	günlük	haftalık	günlük	haftalık
β-hidroksibutirat	günlük	günlük	günlük	günlük
Karnitin serbest/total	bilinmiyor	1X6 ay	bilinmiyor	1X6 ay
Lipid profili	günlük	aylık	bilinmiyor	aylık
Hemoglobin	haftalık	haftalık	haftalık	haftalık
Ferritin	aylık	aylık	bilinmiyor	aylık
Vit A, D, B1, B12	aylık	aylık	aylık	aylık
Folik asid, Zn, Al	1X6-12 ay	1X6-12 ay	1X6-12 ay	1X6-12 ay
Cr, Mn	endikasyon olunca	endikasyon olunca	endikasyon olunca	endikasyon olunca
Selenyum	aylık	1X6 ay	bilinmiyor	1X6 ay
İdrar Na, K	haftalık	aylık	aylık	aylık
İdrar Ca/Cr	haftalık	aylık	haftalık	aylık
İdrar ketonu	günlük	2Xgün	günlük	2Xgün
Osmolarite	haftalık	aylık	aylık	aylık

detaylı bilgi vermeden yalnızca enteral beslenmenin basamak şeklinde verildiğinden söz etmektedir [9,10,28,29]. Uluslararası araştırmanın sonuçları geçişin kişisel bazda yapıldığını, çoğu merkezin ketojenik formüla kullanarak ve %33'ünün orta zincirli triliserit yağı kullanarak gerçekleştirdiğini göstermektedir [5].

Uluslararası uzman ekiplerin değişik uygulamaları

olsa da en önemli konularda KD-PN uzlaşı önerilerine ulaşılmıştır. İki anımsatmadan sonra ankete verilen yanıt oranının 24/150 (%16) olarak kalmış olması merkezlerin sınırlı deneyime sahip olduğunu göstermektedir. KD-PN'nin güvenli ve etkili olarak uygulanması için öneriler oluşturulmuştur. Tablo 2 bu önerileri özetlemektedir. Bu önerileri güncellemek için daha fazla veri toplanması yararlı olabilir. KD-PN uygulamasında yeni veriler sağlayarak sonraki adımlara geçmenin önemli olduğu düşünülmektedir.

İlk adımlardan biri, KD-PN ile tedavi edilen hastaların olgularını toplayan uluslararası bir kayıt defteri geliştirilmesini düşünmek olabilir. Bu tür bir güncelleme önümüzdeki 5 yıl içinde planlanmaktadır [5].

Sonuç olarak, hastanın gereksinimi olduğunda KDT'nin parenteral olarak kullanılması yaşam kurtarıcı olabilir. Bu konuyla ilgili daha önce yapılan çalışmalar ve KD-PN klinik uygulama kılavuzundan yararlanarak her olgu özelinde ketojenik diyet tedavisi kişiselleştirilmelidir. KD-PN uygulamasının etkinliğini ve güvenliğini kanıtlamak için prospektif ve kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

Çıkar Çatışması: Yoktur.
Finansal Destek: Yoktur.

Conflict of Interest: None.
Funding: None.

KAYNAKLAR

1. Kossoff E, Zupec-Kania B, Auvin S, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. Epilepsia Open. 2018;3:175-92. https://doi.org/10.1002/epi4.12225
2. Klepper J. GLUT1 deficiency syndrome and ketogenic diet therapies: missing rare but treatable diseases? Dev Med Child Neurol. 2015;57:896-7. https://doi.org/10.1111/dmcn.12807
3. Veggiotti P, De Giorgis V. Dietary treatments and new therapeutic perspective in GLUT1 deficiency syndrome. Curr Treat Options Neurol. 2014;16:29. https://doi.org/10.1007/s11940-014-0291-8
4. Miranda MJ, Turner Z, Magrath G. Alternative diets to the classical ketogenic diet-can we be more liberal? Epilepsy Res. 2012;100:278-85. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2012.06.007
5. Elles van der Louw, Vanessa Aldaz, Jessica Harvey, Marian Roan, Dorine van den Hurk, J Helen Cross, Stéphane Auvin, Review Group. Optimal Clinical Management of Children Receiving Ketogenic Parenteral Nutrition: A Clinical Practice Guide. Dev Med Child Neurol. 2020;62(1):48-56. https://doi.org/10.1111/dmcn.14306
6. Chiusolo F, Diamanti A, Bianchi R, et al. From intravenous to enteral ketogenic diet in PICU: a potential treatment strategy for refractory status epilepticus. Eur J Paediatr Neurol. 2016;20:843-7. https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.08.004
7. Dressler A, Haiden N, Trimmel-Schwahofer P, et al. Ketogenic parenteral nutrition in 17 pediatric patients with epilepsy. Epilepsia Open. 2018;3:30-9. https://doi.org/10.1002/epi4.12084
8. Roan M. Management of long-term ketogenic parenteral nutrition. Child Obes Nutr. 2011;3:282-7. https://doi.org/10.1177/1941406411419021
9. Jung DE, Kang HC, Lee JS, Lee EJ, Kim HD. Safety and role of ketogenic parenteral nutrition for intractable childhood epilepsy. Brain Dev. 2012;34:620-4. https://doi.org/10.1016/j.braindev.2011.11.008
10. Strzelczyk A, Reif PS, Bauer S, et al. Intravenous initiation and maintenance of ketogenic diet: proof of concept in super-refractory status epilepticus. Seizure. 2013;22:581-3. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.03.007
11. O'Connor SE, Ream MA, Richardson C, et al. The ketogenic diet for the treatment of pediatric status epilepticus. Pediatr Neurol. 2014;50:101-3. https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2013.07.020
12. Nabbout R, Mazzuca M, Hubert P, et al. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES). Epilepsia. 2010;51:2033-7. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02703.x
13. Corkins MR, Balint J, editors. The A.S.P.E.N. Pediatric Nutrition Support Core Curriculum, 2nd edn. Silver Spring, MD: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, 2015.
14. Koletzko B. Parenteral nutritional support. In: Koletzko B, Bhatis J, Bhutta ZA, et al. editors. Pediatric Nutrition in Practice. 2nd revised edition. Basel: Karger, 2015: 158-6.
15. Joosten K, Embleton N, Yan W. Senterre T, the ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: energy. Clin Nutr. 2018;37:2309-14. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.944
16. Zupec-Kania B, Partikian A, Aldaz V, et al. White Paper. Proceedings of Ketogenic Diet Therapies Symposium, March 2015. Manhattan Beach, CA. The Charlie Foundation for Ketogenic Therapies, 2016.
17. Lin JJ, Lin KL, Chan OW, et al. Intravenous ketogenic diet therapy for treatment of the acute stage of superrefractory status epilepticus in a pediatric patient. Pediatr Neurol. 2015;52:442-5. https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.12.008
18. Mehta NM, Skillman HE, Irving SY, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the pediatric critically ill patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2017;41:706-42. https://doi.org/10.1177/0148607117711387
19. van Goudoever JB, Carnielli V, Darmaun D, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: amino acids. Clin Nutr. 2018;37:2315-23. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.945

20. Lapillonne A, Fidler Mis N, Goulet O, et al. ESPGHAN/ESPEN/ ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: lipids. Clin Nutr. 2018;37:2324-36. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.946
21. Bronsky J, Campoy C. Braegger C; ESPGHAN/ ESPEN/ESPR/ CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/ CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: vitamins. Clin Nutr. 2018;37:2366-78. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.951
22. Mihatsch W, Fewtrell M, Goulet O, et al. ESPGHAN/ ESPEN/ ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: calcium, phosphorus and magnesium. Clin Nutr. 2018;37:2360-5. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.950
23. Livingstone C. Zinc: physiology, deficiency, and parenteral nutrition. Nutr Clin Pract. 2015;30:371-82. https://doi.org/10.1177/0884533615570376
24. Fivez T, Kerklaan D, Mesotten D, Verbruggen S, Joosten K, Van den Berghe G. Evidence for the use of parenteral nutrition in the pediatric intensive care unit. Clin Nutr. 2017;36:218-23. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.11.004
25. Hartman C, Shamir R, Simchowitz V, et al. ESPGHAN/ESPEN/ ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: complications. Clin Nutr. 2018;37:2318-29. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.956
26. Soysal E, Gries H, Wray C. Pediatric patients on ketogenic diet undergoing general anesthesia-a medical record review. J Clin Anesth. 2016;35:170-5. https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2016.04.010
27. Puntis JWL, Hojsak I, Ksiazyk J. ESPGHAN/ESPEN/ ESPR/ CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: organisational aspects. Clin Nutr. 2018;37:2392-400. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.953
28. Chiusolo F, Diamanti A, Bianchi R, et al. From intravenous to enteral ketogenic diet in PICU: a potential treatment strategy for refractory status epilepticus. Eur J Paediatr Neurol. 2016;20:843-7. https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.08.004
29. Appavu B, Vanatta L, Condie J, Kerrigan JF, Jarrar R. Ketogenic diet treatment for pediatric super-refractory status epilepticus. Seizure. 2016;41:62-5. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.07.006

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2020;10(3):219-24
doi:10.5222/buchd.2020.09475

Özgün Araştırma / *Research Article*

Oral Kandida Sıklığı ve Türlerinin Şiddetli Erken Çocukluk Çağı Çürüğü ile İlişkisi: Mikrobiyolojik İn-Vivo Çalışma

Gülçin Bulut
Yelda Sorguç

Incidence of Oral Candidiasis, and the Relationship of Oral Candida Species with Severe Early Childhood Caries: A Microbiological In Vivo Study

ÖZ

Amaç: *Karyojenik mikroorganizmalar, çürük gelişiminde önemli bir rol oynar. Çürük oluşumunda ana etken olmasından dolayı Streptococcus mutans ile ilgili pek çok çalışma olmasına rağmen, oral kandidanın şiddetli erken çocukluk çağı çürüğü (Ş-EÇÇ) ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalar yetersizdir. Bu çalışmanın amacı; çürüğü olmayan ve Ş-EÇÇ olan 5 yaş grubu çocuklarda kandida taşıyıcılığı sıklığını belirlemek, farklı kandida türlerini karakterize etmek ve çürük ile ilişkisini araştırmaktır.*
Yöntem: *Bu çalışma, hastaneye başvuran, 21 adet çürüğü olmayan (kontrol grup) ve 21 adet Ş-EÇÇ olan (Ş-EÇÇ'li grup) 5 yaşındaki çocuklar üzerinde gerçekleştirildi. Steril bir pamuklu çubuk kullanılarak dişlerin bukkal, lingual ve servikal yüzeylerinden plak örnekleri alındı ve mantar üremesi için Sabouraud Agar, Patota Agar ve Chrome Agar besiyerlerlerinde kültürlendi. Kandida koloni sayıları belirlendi, kandida türleri tanımlandı ve virülans markeri için germ tüpü testi kullanıldı.*
Bulgular: *Ş-EÇÇ'li ve kontrol grubunda kandida taşıyıcılığı sırasıyla % 52,4 ve % 9,5 olarak saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,003). Tüm kandidalar içinde C.albicans'ın görülme oranı %92 olarak belirlendi. İzole edilen albicans dışı kandida sadece C.Dupliniensis olup, tüm kandidalar içinde görülme sıklığı %8 olarak bulundu. C.albicans sıklığı Ş-EÇÇ'li grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0,006). Virülans faktörü gruplar arasında anlamlı bir farklılık gösterdi (p=0,006).*
Sonuç: *Bu çalışma kandida ve Ş-EÇÇ varlığı arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. Tespit edilen kandida türleri arasında en sık görülen C.albicans'tır.*

Anahtar kelimeler: *Çürük, Ş-EÇÇ, kandida*

ABSTRACT

Objective: *Cariogenic microorganisms play an important role in the development of caries. Although there are many researches on Streptococcus mutans as being a primary causative factor in caries, there is a lack in evaluation of relation between oral candidiasis and severe early childhood caries (S-ECC). The purpose of this study is to determine the frequency of candida carriage, characterize different Candida species, and investigate their relationship with caries in 5-year-old children with S-ECC and with no caries.*
Method: *This study was conducted on a total of 42 children aged 5-years with (Group S-ECC, n=21) and without caries (control group, n=21) . Plaque samples were taken from the buccal, lingual and cervical surfaces of the teeth using a sterile cotton swab and cultured on Sabouraud Agar, Patota Agar and Chrome Agar for fungal growth. Number of candida colonies were recorded, their species were identified and germ tube test was used for virulance marker.*
Results: *The candidal carriage in the S-ECC and control groups was 52.4% and 9.5%, respectively. The intergroup difference was statistically significant (p=0.003). The incidence of C.albicans among all candida species was determined as 92%. The only isolated non-albicans Candida was C.Dupliniensis, the incidence in all candida species was 8 percent. The frequency of C.albicans was significantly higher in the S-ECC group (p=0.006). The virulence factor showed a significant difference between the groups (p=0.006).*
Conclusion: *This study shows a strong relation between the presence of candida and S-ECC. C.albicans was the most common among detected candida species.*

Keywords: *Caries, S-ECC, candida*

Received/Geliş: 18.03.2020
Accepted/Kabul: 12.05.2020
Published Online: 22.12.2020

Gülçin Bulut
İzmir Eğitim Diş Hastanesi,
Pedodonti Kliniği,
İzmir - Türkiye
gulcinbulut@yahoo.com
ORCİD: 0000-0002-2876-3347

Y. Sorguç 0000-0001-7537-6617
S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Mikrobiyoloji 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

Erken çocukluk çağı çürüğü (EÇÇ), büyük ölçüde önlenebilmesine rağmen, en çok görülen kronik çocukluk çağı hastalığıdır. Çocukların sağlığını olumsuz etkilediği gibi, sağlıklı çocukların yaşam kalitesini tehdit eden, önlem alınmadığında önlenmesi zor olan, hızlı ve yaygın ilerleyen bir hastalıktır. EÇÇ, 71 aya kadar olan çocuklarda dişin en az bir yüzeyinde çürük, dolgu veya çürük nedeniyle kayıp durumu olarak tanımlanırken, şiddetli erken çocukluk çağı çürükleri (Ş-EÇÇ) çocukları daha erken yaşta etkileyecektir. Ş-EÇÇ üç yaşın altında 4'ten fazla, 4 yaşında 5'ten fazla ve 5 yaşında 6'dan fazla çürük, eksik veya dolgulu diş yüzey sayısı ile nitelendirilir [1].

Ş-EÇÇ'de rol alan çok sayıdaki etiyolojik faktörlerden birisi de karyojenik mikroorganizmalardır. Ağız içinde edinilmiş karyojenik mikroorganizmaların irdelenmesi, çürük önleyici programların geliştirilmesi için önemlidir. Alışılagelmiş olarak, çürük lezyonuyla mutans streptokoklar ve laktobasil türlerinin ilişkisi bilinse de, son on yılda, Ş-EÇÇ olan çocuklardan alınan diş plaklarında S. mutans ile birlikte Candida albicans mantarının da sıklıkla yüksek sayıda tespit edilip, patojeniteyi artırdığı bulunmuştur [2,3].

Candida albicans ve bazı kandida türleri sağlıklı bireylerin ağzında kommensal olarak yaşayan fırsatçı patojenlerdir. Çeşitli çalışmalara göre, kandida türlerinin kolonizasyon yüzdesi sağlıklı bireylerde %20 ila 40 arasında değişirken, bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde %60 oranında baskın flora haline gelir [4]. Bu mikroorganizmalar oral ve sistemik koşullara bağlı olarak kommensal yaşamdan patojen duruma geçebilmektedir. Klinik çalışmalar, çocuklarda kandida taşıyıcılığı ile çürük oluşumu arasında pozitif ilişki olduğuna dair kanıt göstermektedir [4,5]. İn vitro çalışmalarda kandidanın, asidojenik ve asidürik olduğu [2], diş minesi bileşeni olan hidroksiapatiti çözme yeteneğine sahip olduğu [6], sükroz varlığında C. albicans ve S. mutans arasında bir etkileşim göstererek karışık türlerde biyofilm gelişmesine yol açtığı [7-10] gösterilmiştir. Ayrıca tüm bu in vitro çalışmalar C. albicans'ın varlığının, yüksek düzeyde karyojenik biyofilm oluşumunu arttırdığı ve hastalığın yaygın çürüklerin başlamasına neden olduğunun gösterildiği bir hayvan modeli ile desteklenmiştir [8].

Kandida'nın ağız boşluğundan elde edilen birçok türü vardır ve bunlardan en yaygın olanı C. albicans'tır [11]. Ancak, bazı antifungal ajanlara karşı dirençlerinin artmış olması nedeniyle Albicans Dışı Kandida'ya (ADK) dikkat etmek gerekmektedir. Kandida'nın enfekte eden suşlarının izolasyonu önemlidir; çünkü kandida türlerinin izolatlarının, enfeksiyona yol açma yatkınlığı ve antifungal ajanlara olan duyarlılıkları açısından büyük farklılıklar göstermektedir. Ayrıca patojeniteden sorumlu çeşitli virülans faktörlerini belirtir [11].

Ülkemizde çocuklarda kandida taşıyıcılık sıklığını araştıran çalışmalar olmakla beraber [12], bu organizmaların Ş-EÇÇ'ün gelişimindeki rolünü ve virülansını gösteren araştırmalar sınırlıdır. Bu nedenle, bu çalışmanın amacı; çürüksüz ve Ş-EÇÇ olan 5 yaş grubu çocuklarda kandida taşıyıcılığı sıklığını belirlemenin yanı sıra farklı kandida türlerini karakterize etmek ve çürük ile ilişkisini araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu olgu-kontrol çalışması, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesine gelen 5 yaş grubu çocuklar üzerinde yürütüldü. Araştırmanın etik kurul onayı Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı (Onay No: 2020/377) ve çalışma Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yürütüldü. Çalışmaya katılan çocukların ebeveynlerine çalışma ayrıntılı olarak açıklandı ve bilgilendirilmiş onam alındı.

Çalışmadaki örneklem sayısı için 0,05 önem seviyesinde % 80 güç elde edilmesi üzerine, bağımsız 2 grup için tek yönlü olarak Mann-Whitney U testine dayalı güç analizi yapıldı. Buna göre; geniş sınıf etki büyüklüğünde her bir grup için en az 21'er gönüllü (toplam 42) gerekmektedir.

Olgu grubu, hastanenin diş kliniğine başvuran ve ağzında Ş-EÇÇ tanısı konulan 11'i kız, 10'u erkek olmak üzere toplam 21 hasta ile oluşturuldu. Ş-EÇÇ tanısı, Dünya Sağlık Örgütü'nün dmft indeks kriterleri kullanılarak, Amerikan Dişhekimliği Akademisi tarafından tanımlanan kriterlere göre belirlendi [1].

Kontrol grubu, hastaneye başvuran ve ağzında hiç çürük bulunmayan 12'si kız, 9'u erkek olmak üzere 21 hasta ile gerçekleştirildi.

Dışlanma Kriterleri: Son bir ay içinde sistemik veya topikal antibiyotik kullananlar, oral kandidiyazisi olanlar, sistemik veya konjenital hastalığı olanlar, özürlü heyet raporu olanlar (gelişimsel anomalisi olanlar) ve ağzında yer tutucu aparey taşıyan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Numune Toplama İşlemi

Her numune, steril pamuklu transport çubuğun, dişin bukkal, lingual, proksimal ve servikal kısımlarına dişetlerinde kanamaya neden olmadan birkaç kez sürülmesiyle toplandı ve Stuart transport besiyeri (Fıratmed, Fatih-İstanbul) içine batırılıp 2 saat içinde mikrobiyolojik analizin yapılabilmesi için Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderildi.

Numuneler, sabouraud deksroz agar (SDA), patota dekstroz agar (PDA) ve candida chrome agar (Becton Dickinson, Almanya) besiyerlerine 3 ayrı petri kutusunda kültür için ekilerek 37°C'de inkübe edildi. Tüm örnekler 24 ve 48. saatlerde değerlendirildi. Yetmiş iki saatlik inkübasyondan sonrasında büyüme gözlenmediğinde kültürün negatif olduğu belirtildi. Üreyen mayaların toplam koloni sayısı, kandida taşıyıcılığının sıklığı olarak değerlendirildi.

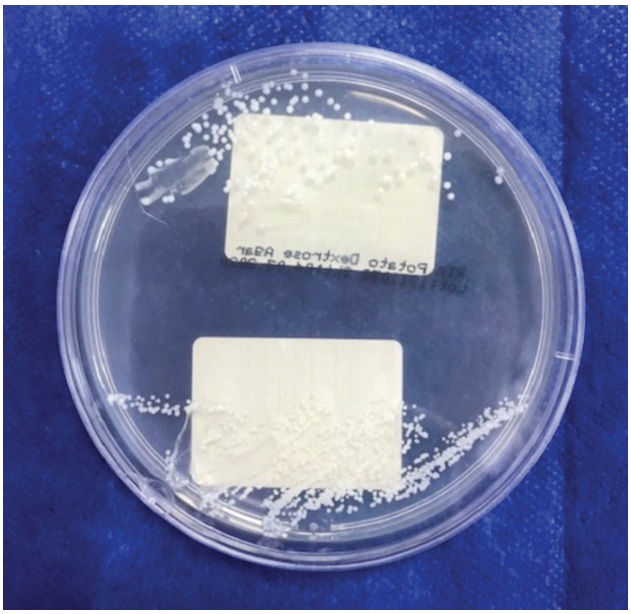
Her hasta için kandida kolonizasyon indeksi belirlendi. İzolatlar SDA plakaları üzerinde koloni morfolojisi ile tanımlandı. Üreyen Candida suşları germ tüp testi ve ID 32 C (BioMeriux, Fransa) maya tanımlama sistemiyle izole edildi. Koloniler renklerine ve büyüme şekillerine bağlı olarak tanımlandı. Virülans faktörü olarak yalnızca germ tüp oluşumu değerlendirildi.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS 25.0 programı (SPSS Inc, Chicago, IL) kullanılarak "ki-kare testi", "Mann-Whitney U-testi" ve "Fisher kesin testi" kullanılarak istatistiksel olarak analiz edildi. Sonuçlar $p<0,05$'te istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

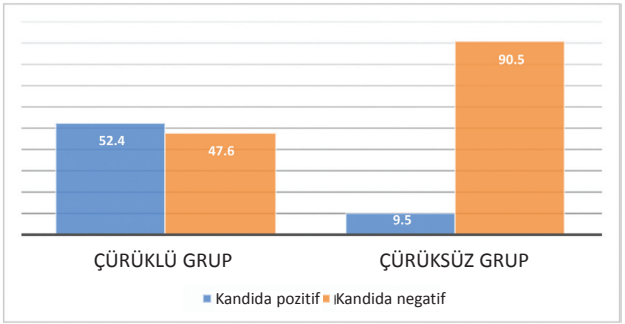
BULGULAR

İlk iki gün içinde küflü bir koku ile kremsi, pürüzsüz, dışbükey macun kolonileri halinde kandida üremesi saptandı (Resim 1).

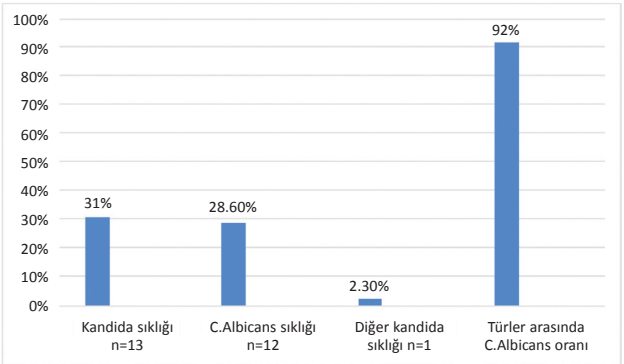
Araştırmamızda, toplam 42 çocuktan alınan örneklerin 7'si erkek (%20), 6'sı kız (%10) çocuklarına



Resim 1. Patota Dekstroz Agar (PDA) besiyerinde kandida üremesi.



Şekil 1. Gruplardaki kandida taşıyıcılık sıklığı.



Şekil 2. Tüm çocuklara ait ağız içi kandida dağılımı (n=42).

ait olmak üzere 13'ünde (%31) kandida ürediği belirlendi. Kandida taşıyıcılığı ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı (p=0,453).

Ş-EÇÇ'li grupta, kandida taşıyıcılık sıklığı %52,4 bulunurken, çürüksüz grupta bu oran %9,5 olarak belirlendi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,003) (Şekil 1). Ş-EÇÇ'li grupta, cinsiyet ile kandida taşıyıcılığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamazken (p=0,486), kontrol grubunda benzer şekilde cinsiyet ile kandida taşıyıcılığı arasındaki farkın istatistiksel olarak önem seviyesine çıkamadığı gözlenmiştir (p=0,198).

Tüm kandidalar içinde C.albicans'ın görülme oranı %92 olarak saptandı. İzole edilen ADK türü sadece C.dupliniensis olup, Ş-EÇÇ'li grupta bulunan bir hastada belirlenmiştir ve tüm kandidalar içinde görülme sıklığı %8'dir. Tüm çocuklara ait ağız içi kandida dağılımı Şekil 2'de gösterilmiştir. Ş-EÇÇ'li ve kontrol grubu arasında Candida türlerinin dağılımı Tablo 1'de verilmiştir. İki grup arasında C.albicans görülme sıklığındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,006).

Ağız içinde kandida yoğunluğu, her bireyden alınan örneklerin ekildiği besiyerlerinde üreyen kandida kolonilerinin sayılması ile hesaplandı. Çocukların %62'sinde 10^5 CFU/ml kandida saptandı. Koloni sayılarına göre kandida yoğunluğu Tablo 2'de gösterilmiştir (Tablo 2).

Tablo 1. Gruplar arasında kandida türlerinin dağılımı.

	Sıklık n (%)		
Kandida türleri	**Ş-EÇÇ grup**	**Kontrol grup**	**p**
C. Albicans	10	2	0,006*
C. Dupliniensis	1	0	1,000
Total	11 (%52,4)	2 (%9,5)	

Ş-EÇÇ: Şiddetli erken çocukluk çağı çürüğü

Tablo 2. Grupların kandida koloni sayılarına (CFU/ml) göre dağılımı.

Koloni sayıları	Ş-EÇÇ grup (n)	Kontrol grup (n)	p
10^2 CFU/ml	1	0	0,005*
10^3 CFU/ml	2	0	
10^5 CFU/ml	8	2	

Ş-EÇÇ: Şiddetli erken çocukluk çağı çürüğü

Germ tüp ve hif formasyonunun değerlendirildiği çalışmada izole edilen kandida türleri virülans faktörünü belirtmiştir. Virülans faktörü gruplar arasında anlamlı bir fark göstermiştir (p=0,006) (Tablo 3).

Tablo 3. Ş-EÇÇ ve kontrol grupları arasında kandidanın virülans faktörünün karşılaştırması.

Germ tüp ve hif formasyonu	Ş-EÇÇ Grup	Kontrol Grup	p
Pozitif	10 (%92)	2 (%100)	0,006*
Negatif	1 (%2)	0	
Toplam	10 (%100)	2 (%100)	

Ş-EÇÇ: Şiddetli erken çocukluk çağı çürüğü

TARTIŞMA

Ş-EÇÇ ile sonuçlanan dental plak oluşumundan sorumlu mikroorganizmaların mikrobiyolojisi dental araştırmacılar için büyük ilgi görmüştür [2-7]. Son yıllarda C. albicans'ın, Streptococcus mutans ile birlikte diş yüzeylerine mikrobiyal tutunmada rol oynadığı belirlenmiş ve kandidanın diş çürüğü için etiyolojik faktör olduğu belirtilmiştir [2,4,13]. Kandida'nın diğer çeşitli türleri ve karyojenitesinden sorumlu virülans faktörleri açıkça anlaşılmamıştır. Bu nedenle çalışmamız, Ş-EÇÇ olan çocuklar ile kontrol grubu çocuklarda kandida taşıyıcılık sıklığını ve kandida türlerini karşılaştırmak amacı ile düzenlenmiştir. Çalışmamızda, okul öncesi 5 yaş grubu 42 hastadan 13'ünde dental plakta kandida belirlenerek, taşıyıcılık sıklığı %31 bulunmuştur. Bu oran ülkemizde veya diğer ülkelerde yapılan çalışmalarda belirtilen sonuçlarla tutarlılık göstermektedir [4,12,14].

Çalışmamızda, kandida prevalansının şiddetli erken çocukluk çağı çürüğü olan çocuklarda çürüksüz çocuklara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu saptandı. Benzer bulgular Beena ve ark. [14] tarafından da rapor edilmiş ve Xiao ve ark. [15] tarafından çürüklü çocuklarda kandida taşıyıcılığının 5 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir. Hatta Uygun-Can ve ark. [12], dft değeri orta ve yüksek olan çocuklarda, çürüksüz çocuklara göre oral kandida sıklığını istatistiksel olarak anlamlı bulurken, düşük dft değeri olan çocuklar ile çürüksüz çocuklar arasında kandida sıklığı arasında anlamlı fark belirleyemediklerini belirtmişlerdir. Bazı araştırıcılar ise çalışma-

larında, kandida ile diş çürüğü arasında bir ilişki olmadığını belirtmiş, bu durumun tükürük akım hızı, bileşimi, tamponlama kapasitesindeki farklılıklar ile maya tanımlaması için kullanılan teknik yöntemlerden kaynaklandığını belirlemişlerdir [16,17].

Xiao ve ark. [15] yaptıkları meta analiz çalışmasında, kandida türleri arasında en sık C.albicans'ın görüldüğünü rapor etmişlerdir. Ayrıca çürüklü çocuklarda C.albicans oranlarının tükürükte %24-%100, plakta %44-%80, ağızıçi mukozasında %14,7-%44 ve çürük dentinde %60-%100 oranında bulunduğunu belirtmişlerdir. Mevcut çalışmada, diş plaklarından numune alınarak C.albicans değerlendirilmiş ve çürüklü çocuklarda görülme oranı %47,6 olarak bulunmuştur. Hodson ve Craig [18] diş plaklarında yaptıkları çalışmalarında, C.albicans oranını çürüksüz çocuklarda %33, EÇÇ bulunan çocuklarda %56 oranında saptamışlardır. Merchant ve ark. [11], C.albicans sıklığını, çürüklü çocukların çürük dentininden aldığı numunelerden %89 oranında, çürüksüz çocukların plaklarından aldığı örneklerden %7 oranında belirlemişlerdir.

Mevcut çalışmada, ADK olarak yalnızca C. Dupliniensis görülmüştür fakat çürüklü ve çürüksüz çocuklar arasında anlamlı bir fark belirlenememiştir. Beena ve ark. [14] çalışmalarında ADK olarak 5 farklı kandida türü gözlemiş fakat hiçbiri istatistiksel olarak anlam seviyesine ulaşmamıştır. C.albicans ile karşılaştırıldığında daha yüksek azol direnci gösterdiğinden, ADK varlığı konusunda endişeler artmaktadır.[19] Butola ve ark. [20], C.albicans'tan çok ADK türleri arasında fosfolipaz gibi virülans faktörlerinin daha fazla üretildiğini bildirmişlerdir. Ancak, ADK'nın karyojenik potansiyeli henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Makihira ve ark. [21], C.albicans'ın diğer türlere göre, bozulmamış ve denatüre tip I kollajene olan adezyonunun daha üstün olduğunu, C.albicans'ın diğer kandida türlerine kıyasla özellikle hücre dışı matrise yapışabilme özelliğine sahip olduklarını belirtmişlerdir.

Mevcut çalışma, önceki çalışmalarda savunulan kandida taşıyıcılığı ve diş çürüğü arasındaki ilişkiyi doğrulamaktadır. C.albicans, diş çürüğünü oluşturan risk faktörü olarak önemli bir role sahiptir. C.albicans'a ilaveten, albicans dışı kandida türlerinin de oral kavitede bulunduğu gösterilmiştir. Her ne kadar bu çalışmada ADK türlerinin Ş-EÇÇ ile ilişkisi bulunamadıysa da, örnek sayısının artırılarak, başka virülans faktörleri de kullanılarak patojenitelerinin değerlendirilmesine yönelik çalışmaların yapılması uygundur.

Etik Kurul Onayı: Çalışma protokolü Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (2020/377).
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: The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of Dr. Behçet Uz Children's Hospital (2020/377).
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.

KAYNAKLAR

1. American Academy of Pediatric Dentistry. Policy On Early Childhood Caries (ECC): Classifications, Consequences, and Preventive Strategies. The Reference Manual of Pediatric Dentistry 2019-2020/P. 71-73. https://www.aapd.org/link/7ca1603725de41f4bac7c50f5776b2f7.aspx
2. Klinke T, Kneist S, de Soet JJ, Kuhlisch E, Mauersberger S, Forster A, et al. Acid production by oral strains of Candida albicans and lactobacilli. Caries Res. 2009;43:83-91. https://doi.org/10.1159/000204911. Epub 2009 Feb 27.
3. Barbieri DD, Vicente VA, Fraiz FC, Lavoranti OJ, Svidzinski TI, Pinheiro RL. Analysis of the in vitro adherence of Streptococcus mutans and Candida albicans. Braz J Microbiol. 2007;38:624-31. Available from: http://www.scielo. br/scielo.php. [Last accessed on 2017 Jul 14]. https://doi.org/10.1590/S1517-83822007000400009
4. Srivastava B, Bhatia HP, Chaudhary V, Aggarwal A, Kumar Singh A, Gupta N. Comparative evaluation of oral Candida albicans carriage in children with and without dental caries: A microbiological in vivo study. Int J Clin Pediatr Dent. 2012;5:108-12. https://doi.org/10.5005/jp-journals-10005-1146. Epub 2012 Aug 8.
5. Raja M, Hannan A, Ali K. Association of oral candidal carriage with dental caries in children. Caries Res. 2010;44(3):272-6.

https://doi.org/10.1159/000314675
6. Nikawa H, Yamashiro H, Makihira S, Nishimura M, Egusa H, Furukawa M, et al. In vitro cariogenic potential of Candida albicans. Mycoses. 2003;46(11-12):471-8. https://doi.org/10.1046/j.0933-7407.2003.00888.x
7. Gregoire S, Xiao J, Silva BB, Gonzalez I, Agidi PS, Klein MI, et al. Role of glucosyltransferase B in interactions of Candida albicans with Streptococcus mutans and with an experimental pellicle on hydroxyapatite surfaces. Appl Environ Microbiol. 2011;77(18):6357-67. https://doi.org/10.1128/AEM.05203-11
8. Falsetta ML, Klein MI, Colonne PM, Scott-Anne K, Gregoire S, Pai CH, et al. Symbiotic relationship between Streptococcus mutans and Candida albicans synergizes virulence of plaque biofilms in vivo. Infect Immun. 2014;82(5):1968-81. https://doi.org/10.1128/IAI.00087-14
9. Hwang G, Marsh G, Gao L, Waugh R, Koo H. Binding Force Dynamics of Streptococcus mutans-glucosyltransferase B to Candida albicans. J Dent Res. 2015;94(9):1310-7. https://doi.org/10.1177/0022034515592859
10. Metwalli KH, Khan SA, Krom BP, Jabra-Rizk MA. Streptococcus mutans, Candida albicans, and the human mouth: a sticky situation. PLoS Pathog. 2013;9(10):e1003616. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003616
11. Marchant S, Brailsford SR, Twomey AC, Roberts GJ, Beighton D. The predominant micro ora of nursing caries lesions. Caries Res. 2001;35:397-406. https://doi.org/10.1159/000047482
12. Ugun-Can B, Kadir T, Akyüz S. Oral Candida carriage in children with and without dental caries. Quintessence Int. 2007;38(1):45-9.
13. Xiao J, Moon Y, Li L, Rustchenko E, Wakabayashi H, Zhao X, et al. Candida albicans Carriage in Children with Severe Early Childhood Caries (S-ECC) and Maternal Relatedness. PLoS One. 2016;14(11(10)):e0164242. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164242
14. Beena MS, Faizal C Peedikayil, GufranAfmed MB, Chandru TP, Soni K, Dhanesh N. Comparison of Candida species isolated from children with and without early childhood caries: A descriptive cross-sectional study. J Indian Soc Pedod Prev Dent. 2017;35:296-300. https://doi.org/10.4103/JISPPD.JISPPD_160_17
15. Xiao J, Huang X, Alkhers N, Alzamil H, Alzoubi S, Wu TT, et al. Candida albicans and Early Childhood Caries: A Systematic Review and Meta-Analysis. Caries Res. 2018;52(1-2):102-112. https://doi.org/10.1159/000481833
16. Peretz B, Mazor Y, Dagon N, Bar-Ness Greenstein R. Candida, mutans streptococci, oral hygiene and caries in children. J Clin Pediatr Dent. 2011;36:185-8. https://doi.org/10.17796/jcpd.36.2.f1m4283501374t22
17. Ratson T, Greenstein RB, Mazor Y, Peretz B. Salivary Candida, caries and Candida in toothbrushes. J Clin Pediatr Dent. 2012;37:167-70. https://doi.org/10.17796/jcpd.37.2.43310k423472j2j4
18. Hodson JJ, Craige GT. The incidence of Candida albicans in the plaques of teeth of children. Dent Pract Dent Rec. 1972;22(8):296-301.
19. Deorukhkar SC, Santosh S. Species distribution and antifungal susceptibility pro le of Candida species isolated from bloodstream infections. J Evol Med Dent Sci. 2012;1:241-3. https://doi.org/10.14260/jemds/39
20. Butola R, Agwan V, Thakuria B, Madan M. A comparative study of virulence factors in clinical isolates of Candida species. Int J Curr Microbiol Appl Sci. 2015;4:716-22.
21. Makihira S, Nikawa H, Tamagami M, Hamada T, Nishimura H, Ishida K, et al. Bacterial and Candida adhesion to intact and denatured collagen in vitro. Mycoses. 2002;45:389-92. https://doi.org/10.1046/j.1439-0507.2002.d01-164.x

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2020;10(3):225-30
doi:10.5222/buchd.2020.71677

Özgün Araştırma / *Research Article*

Doğumsal Böbrek ve Üriner Sistem Anomalisi Olan Çocuklarda Risk Faktörleri

Nuran Çetin
Aylin Gençler

Risk Factors in Children with Congenital Anomalies of Kidney and Urinary Tract

Received/Geliş: 02.03.2020
Accepted/Kabul: 31.05.2020
Published Online: 22.12.2020

Nuran Çetin
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Eskişehir - Türkiye
nurancetin17@hotmail.com
ORCİD: 0000-0001-5763-9815

A. Gençler 0000-0002-8212-5776
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

ÖZ

Amaç: *Doğumsal böbrek ve üriner sistem anomalileri (DBÜSA) çocuklarda kronik böbrek hastalığının en önemli nedenini oluşturmaktadır. Ancak, bu anomalilerin oluşmasındaki risk faktörleri hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada, DBÜSA olan çocuklarda risk faktörlerinin araştırılması amaçlandı.*
Yöntem: *Çalışmaya DBÜSA olan hastalar ile kontrol grubu olarak anomalisi olmayan çocuklar dahil edildi. Gebelikte annenin kilo alımı, sigara, folik asit, demir ve ilaç kullanımı, gebelikten önceki vücut kitle indeksi, çocukların gebelik haftası ve doğum kilosu araştırıldı.*
Bulgular: *Çalışmaya 142 hasta ve kontrol grubu olarak 124 anomalisi olmayan çocuk dahil edildi. En sık saptanan anomali vezikoüreteral reflü (n=39) olup, ikinci sıklıkta üreteropelvik darlık olduğu (n=30) saptandı. Düşük doğum ağırlığına sahip olma sıklığı DBÜSA olan çocuklarda kontrol grubundan daha yüksekti (sırası ile n=22 [%15,5], n=12 [%9,67], p=0,045). Hasta grubunda annelerin %18,3'ü obez iken, bu oran kontrol grubunda %5,6 olarak bulundu (p=0,006). Lojistik regresyon analizinde obezite ile DBÜSA arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi (Odds oranı: 1,54, güvenlik aralığı: 1,122-1,981, p=0,021). Gebelikte fazla kilo alan annelerin oranı hasta grubunda daha fazla idi (sırası ile %17,6 [n=25], %11,3 [n=14], p=0,032). Gebelikte fazla kilo alımı ile DBÜSA varlığı arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu (Odds oranı: 1,15, güvenlik aralığı: 1,075-1,453, p=0,041).*
Sonuç: *Gebelik öncesi obezite ve gebelikte fazla kilo alımı doğumsal böbrek ve üriner sistem anomalileri gelişmesi açısından bir risk faktörü olabilir. Bu çocukların erken dönemde araştırılması erken tanı ve tedavinin planlanmasında yararlı olabilir.*

Anahtar kelimeler: *Doğumsal böbrek ve üriner sistemin anomalileri, maternal obezite, risk faktörleri*

ABSTRACT

Objective: *Congenital anomalies of kidney and urinary tract (CAKUT) constitute the most important cause of chronic kidney disease in children. There is insufficient data on the risk factors of these anomalies. In this study, it was aimed to investigate risk factors in children with CAKUT.*
Method: *Patients with CAKUT and healthy children as a control group were included in the study. Mothers' weight gain, use of cigarette, folic acid, iron and a medication during pregnancy, their body mass indexes before pregnancy, gestational week, and birth weight of children were investigated.*
Results: *A total of 266 participants including 142 patients and 124 children without anomalies as a control group were included in this study. The most frequent anomaly was vesicoureteral reflux (n=39), and the second most common one was ureteropelvic junction obstruction (n=30). The frequency of having low birth weight was higher in children with CAKUT than the control group (n=22 [15.5%], n=12 [9.67%], p=0.045, respectively). While 18.3% of the mothers in the patient group but 5.6% of them in the control group were obese, (p=0.006). In logistic regression analysis, a statistically significant relationship was found between obesity and CAKUT (odds ratio: 1.54, confidence interval: 1.122-1.981, p=0.021). The percentage of mothers who gained excess weight during pregnancy was higher in the patient group (17.6% [n=25], 11.3% [n=14], p=0.032, respectively). There was a significant relationship between excess weight gain during pregnancy and the presence of CAKUT (odds ratio: 1.15, confidence interval: 1.075-1.453, p=0.041).*
Conclusion: *Maternal obesity before pregnancy and excess weight gain during pregnancy can be a risk factor for the development of CAKUT. Early investigation of these children during the early stage in terms of CAKUT can be useful in early diagnosis and treatment planning.*

Keywords: *Congenital kidney and urinary system anomalies, maternal obesity, risk factors*

© 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

Doğumsal böbrek ve üriner sistem anomalileri (DBÜSA) özellikle son dönem böbrek yetersizliğine yol açması nedeni ile dikkatle değerlendirilmesi ve multidisipliner olarak yakın takip edilmesi gereken hastalıklardandır. En sık görülen konjenital organ malformasyonları olup, 1000 doğumda 0,3-1,6 oranında görülmektedir [1]. Böbrek ve üriner sistemin doğumsal anomalileri genellikle asemptomatik olmakla birlikte, idrar yolu enfeksiyonları, hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığına yol açabilmekte ve çocuklarda son dönem böbrek yetersizliğinin %30-50'sini oluşturmaktadır [2-4]. Bu nedenle bu hastalarda erken tanı ve tedavinin etkin şekilde yapılması son dönem böbrek yetmezliğine gidişin önlenmesi açısından oldukça önemlidir [5].

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, anneye ait faktörlerin DBÜSA'nın gelişmesinde önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir [6]. Bu çalışmada, dönemde DBÜSA saptanan çocuklarda prenatal döneme ait risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, hastanemiz çocuk nefroloji bilim dalında Ocak 2012-Nisan 2017 tarihleri arasında DBÜSA tanısı ile izlenilen hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların dosya verilerine bilgisayar sisteminden ulaşıldı. Annenin gebelikte ilaç kullanımı, gebelikte aldığı kilo, gebelik öncesi vücut kitle indeksi (VKİ), sigara, folik asit ve demir kullanımına dair bilgiler anne ile yüz yüze görüşülerek elde edildi.

Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırma sistemine göre gebelik öncesi VKİ değeri 18,5 kg/m²'nin altında olanlar zayıf, 18,5-24,9 kg/m² arasında normal kilolu, 25-29,9 kg/m² arasında fazla kilolu, 30-34,9 kg/m² arasında olanlar obez kabul edildi. Gebelikte kilo alımı Amerikan Tıp Enstitüsünün (IOM), 2009 yılında yayınladığı kılavuza göre sınıflandırıldı [7]. Doğum sırasındaki anne yaşı <20 yıl, 20-29 yaş, 30-39 yaş ve 40> olmak üzere dört gruba ayrıldı. Doğum haftası <37 hafta, 37-40 hafta ve >40 hafta olarak sınıflandırıldı. Doğum kilosu <2500 g, 2500-4000 g ve >4000 g olarak gruplandırıldı.

Anne bilgileri yetersiz olan ya da güvenilir olmayan hastaların dosya verileri çalışma dışı bırakıldı. Nörojen mesane gibi nörolojik nedenlere bağlı anomalisi olan hastaların verileri dahil edilmedi. Çocuk nefroloji bilim dalında takip edilen ve DBÜSA saptanmayan hastalar kontrol grubu olarak dahil edildi. Çalışma, Etik Kurul'un 18.04.2017 tarih ve 80558721/G sayılı onayı ile yürütüldü.

BULGULAR

Çalışmada 236 DBÜSA olan hastanın dosyası incelendi. Yirmi üç nörojen mesaneli hastanın verileri çalışma dışı bırakıldı. On yedi hastanın telefon bilgilerine ulaşılamadı. Yirmi iki hasta eksik radyolojik incelemesi olduğundan ve takiplerine gelmediğinden verileri dahil edilmedi. Otuz iki hastanın annesi gebelik bilgileri hakkında net bilgi veremedi. Çalışmaya 142 hasta ve kontrol grubu olarak 124 anomalisi olmayan çocuk dahil edildi.

En sık saptanan anomali vezikoüreteral reflü (n=39) olup, ikinci sıklıkta üreteropelvik darlık olduğu (n=30) saptandı (Tablo 1). DBÜSA olan hastaların yarıdan fazlası erkek olup, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (p=0,021). Hasta ve kontrol grubu arasında gebelik haftası ortalamaları arasında anlamlı farklılık yok iken, hasta grubunun doğum kilosu daha düşüktü (p=0,031). Doğum kilosu <2500 g olan hastaların sıklığı DBÜSA olan çocuklarda kontrol grubundan daha yüksek bulundu (sırası ile n=22 [%15,5], n=12 [%9,67], p=0,045). Doğumsal böbrek

Tablo 1. Hastalarda saptanan anomaliler.

	n (%)
Vezikoüreteral reflü	39 (27,5)
Üreteropelvik darlık	30 (21,1)
İzole hidronefroz	18 (12,7)
Renal agenezi	14 (9,9)
Multikistik displastik böbrek	9 (6,3)
Hipoplazik böbrek	7 (4,9)
Atnalı böbrek	7 (4,9)
Çift toplayıcı sistem	5 (3,5)
Ektopik böbrek	4 (2,8)
Posterior üretral valv	4 (2,8)
Üreterovezikal darlık	3 (2,1)
Polikistik böbrek	2 (1,4)

ve üriner sistem anomalili çocukların annelerinin gebelik öncesi annenin vücut kitle indeksi kontrol grubundan daha yüksekti (p=0,033). Hasta grubunda annelerin %18,3'ü obez iken, bu oran kontrol grubunda %5,6 olarak bulundu (p=0,006). Lojistik regresyon analizinde obezite ile DBÜSA arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi (Odds oranı: 1,54, güvenlik aralığı: 1,122-1,981, p= 0,021). Gebelikte fazla kilo alan annelerin oranı hasta grubunda daha yüksekti (sırası ile %17,6 (n=25), %11,3 (n=14), p=0,032). Gebelikte fazla kilo alımı ile DBÜSA varlığı arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu (Odds oranı: 1,15, güvenlik aralığı: 1,075-1,453, p=0,041).

İlk trimestirde folik asit ve demir desteği dışında ilaç kullanım sıklığı hasta grubunda %28,9 (n=41), kontrol grubunda %16,1 (n=20) idi (p=0,017). En sık kullanılan ilaç antibiyotik ve analjezik grubu idi. Hasta ve kontrol grubu arasında annenin sigara kullanımı, demir ve folik asit preperatı alması, gestasyonel diabet ve hipertansiyon sıklığı açısından farklılık saptanmadı.

Yüz kırk iki DBÜSA'lı hastada ek organ anomalisi görülme oranı kontrol grubuna göre daha yüksekti (sırası ile n=26 [%18,3], n=9 [%7,3], p=0,031). Dokuz hastada doğumsal kalp anomalisi, 6 hastada iskelet sistemi anomalisi, 5 hastada gastrointestinal anomalisi, 4 hastada santral sinir sistemi anomalisi mevcuttu. İki hastada birden fazla sistemde ek anomali vardı.

DBÜSA olan hastalarda akraba evliliği sıklığı %6,2, aile öyküsünün varlığı ise %9,8 idi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunamadı.

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri.

	Anomali olan hastalar (n=142)	Kontrol grubu (n=124)	P
Yaş (yıl)	7,8 (1,5-12)	8,5 (3,5-14,5)	0,061
Cinsiyet (erkek)	84 (59,2)	48 (38,7)	0,021
Gebelik haftası	36,1±3,04	37,4±3,34	0,891
Doğum kilosu (g)	2700 (1900-3200)	3100 (2250-3700)	0,031

Sonuçlar sayı (yüzde), ortalama ± standart sapma, ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak belirtildi. P değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

Tablo 3. Doğumsal böbrek ve üriner sistem anomalisi olan çocuklarda risk faktörleri.

	Anomali olan hastalar (n=142)	Kontrol grubu (n=124)	P
Gebelik sırasında anne yaş ortalaması	26.22±5.39	26.38±4.98	0.619
Annenin vücut kitle indexi (kg/m²)	28.2±12.23	22.7±4.75	0.033
Annede obezite	26 (18.3)	7 (5,6)	0.006
Gebelikte sigara kullanımı	24 (16,9)	17 (13,7)	0.765
Gebelikte ilaç kullanımı	41 (28,9)	20 (16,1)	0.017
Gestasyonel diyabet	13 (9,2)	9 (7,25)	0.523
Annede hipertansiyon	6 (4,2)	5 (4)	0.654
Annede folat kullanımı	124 (87,3)	113 (91,1)	0.712
Annede demir kullanımı	132 (92,9)	110 (88,7)	0.576

Sonuçlar sayı (yüzde), ortalama ± standart sapma, ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak belirtildi. P değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, DBÜSA olan çocuklarda anneye ait risk faktörleri araştırıldı. Annede gebelik öncesi obezite varlığı, gebelikte fazla kilo alımı ve ilk trimestirde ilaç kullanımı ile DBÜSA varlığı arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi.

Böbrek ve üriner sistemin gelişim bozukluklarında çok sayıda gen rol oynamaktadır. Bunun yanı sıra çevresel ve epigenetik faktörlerin de doğumsal böbrek ve üriner sistem anomalilerinin gelişiminde rol oynadığı ileri sürülmektedir [8]. Yapılan çalışmalarda, DBÜSA olan hastalarda aile öyküsünün önemli yer tuttuğu saptanmıştır. Güngör ve ark.'nın [9] yaptıkları çalışmada, anomali olan çocukların %7,5'inde aile öyküsü, %5,2'sinde akraba evliliği bulunduğu belirlenmiştir. Elmacı ve Akın'ın [10] yaptıkları çalışmada, ise aile öyküsünün sıklığı %15,2, akraba evliliği ise %50,9 oranında bulunmuştur. Bulum ve ark.'nın [11] çalışmasında ise, hastaların %22,9'unda aile öyküsü, %24,8'inde akraba evliliği bildirilmiştir. Evrengül ve ark. [12] yaptıkları çalışmada tek taraflı renal agenezi olgularının %12'sinde ailede böbrek hastalığı, %8'inde akraba evliliği olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda, akraba evliliği sıklığı %6,2, aile öyküsünün varlığı ise %9,8 idi. Ailede DBÜSA sıklığının düşük olması ailede anomali varlığının yalnızca sorularak öğrenilmesine ve aile taraması yapılmama-

sına bağlı olabilir. Ayrıca çalışmamıza dahil edilen hastalar arasında akraba evliliğinin oranının düşük olması aile öyküsü sıklığının düşük çıkmasında rol oynayabilir.

Doğumsal böbrek ve üriner sistem anomalilerinin klinik spektrumu oldukça değişkenlik göstermektedir [13]. Vezikoüreteral reflü (VUR) çocuklarda en sık görülen ürolojik anomali olup, prevelansı %0,4-1,8 arasında bildirilmektedir [14]. Vezikoüreteral reflü yineleyen idrar yolu enfeksiyonu için önemli bir risk faktörü olup, kronik böbrek hastalığı gelişmesine yatkınlık oluşturmaktadır [15]. İdrar yolu enfeksiyonu geçiren çocuklardaki VUR sıklığının yaşa göre değişmekle birlikte, %20-36 arasında olduğu saptanmıştır [16]. Yapılan bir çalışmada, DBÜSA'li hastaların 1/3'inde VUR saptanmış olup, ikinci sıklıkta saptanan anomali olduğu belirtilmiştir [17]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, hastaların üçte birinde VUR mevcut olup, en sık saptanan anomali idi.

Üreteropelvik darlık (UPD), hidronefroz ve üreterin doğumsal anomalilerinin yenidoğanda ve çocukluk dönemindeki en sık nedenini oluşturmaktadır. Bütün gebeliklerin %1-5'inde görülür [18]. Doğumsal böbrek ve üriner sistem anomalilerinin ise yarısını oluşturmaktadır [19]. Güngör ve ark.'nın [13] yaptıkları bir çalışmada, 4625 DBÜSA olan hasta incelenmiş ve hidronefroz ile ilişkili en sık anomalinin UPD olduğu saptanmıştır. Ancak, bu çalışmada, gerileyen hidronefrozlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Elmacı ve ark.'nın [14] yaptıkları çalışmada ise, DBÜSA içinde hastaların %28,5'inde UPD olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda hastaların 1/5'inde UPD saptanmış olup, ikinci sıklıkta görülen anomali olduğu belirlendi.

Doğumsal böbrek ve üriner sistem anomalileri izole olabileceği gibi diğer doğumsal anomalilere de eşlik edebilmektedir [20]. Diğer organ anomalilerinin hastaların 1/3'inde görüldüğü saptanmış olup, genetik yatkınlığın bu durumdan rol oynadığı düşünülmektedir [21]. Winyard ve Chitty [22] DBÜSA'ye eşlik eden en sık anomalilerin vertebra ve iskelet anomalileri, anal atrezi, kardiyak bozukluklar olabileceğini ve bazı sendromların parçası olabileceğini belirtmiştir. Çalışmamızda, hastaların yaklaşık beşte birinde diğer organlarda anomali olduğu ve bu oranın DBÜSA olmayan gruptan anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ve bu sonucun anomalili çocuklardaki genetik yatkınlığı destekliyor olabileceği düşünüldü.

DBÜSA çocukluk çağında sıklıkla asemptomatik olmasına rağmen, çocukluk başlangıçlı kronik böbrek hastalığının %30-60'ının nedenini oluşturduğu belirtilmektedir [23].

Yapılan çalışmalarda, DBÜSA için risk faktörleri hakkında farklı sonuçlar bildirilmektedir. Bir çalışmada kontrol grubu ile kıyaslandığında gestasyonel yaşın 37 haftanın altında olması, oligo ve polihidramnios varlığı ile DBÜSA arasında anlamlı ilişki olduğu belirlenmiştir [24].

Bunun yanı sıra düşük doğum ağırlığının azalmış nefron sayısı ile ilişkisi olduğu ve postnatal kronik böbrek hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [25]. Greenbaum ve ark.'nın [26] çalışmasında, gestasyonel yaş ve DBÜSA arasında ilişki varken düşük doğum ağırlığı ile arasında bir ilişki gösterilememiştir. Çalışmamızda, kontrol grubu ile hastalar arasında gestasyonel yaş açısından farklılık saptanamazken, düşük doğum ağırlığı ve DBÜSA varlığı arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlendi. Bu ilişkinin gelişimde rol oynayan genlerin mutasyonlarının doğumsal anomalilerin yanı sıra büyümedeki azalmaya da neden olmasına bağlı olabileceği düşünüldü [27].

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda, gebelik öncesi annenin obez olmasının DBÜSA gelişmesinde önemli bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Obezitenin dengesiz beslenme ve tanı almamış diyabet nedeni ile doğumsal anomalilerin gelişmesine katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir [28]. Ancak, bu ilişkinin anlamlı olduğu belirtilse de sınırlı olduğunu ve DBÜSA fenotiplerine göre farklılık göstereceğini belirten çalışmalar da bulunmaktadır [29,30]. Shnorhavorian ve ark. [31] maternal risk faktörlerini araştıran çalışmalarında, gebelik öncesi var olan diyabetin ve böbrek hastalığının önemli risk faktörleri olduğunu, ancak maternal obezite ile bir ilişki olmadığını göstermişlerdir. Macumber ve ark. [32] ise maternal obezite ile DBÜSA arasında pozitif ilişki olduğunu göstermiştir. Groen ve ark.'nın [33] yaptığı çalışmada, annenin obez olması yanı sıra invitrofertilizasyon öyküsünün olması ve gestasyonel diyabetin DBÜSA gelişmesi açısından risk oluşturduğu, gebelikte folik asit kullanımının çift toplayıcı sistem ve vezi-

koüreteral reflü gelişmesi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda, gestasyonel diyabet varlığı, folik asit kullanımı ve annenin fazla kilolu olması ile DBÜSA arasında anlamlı bir ilişki gösterilemese de, sonuçlar annede obezite varlığı ve gebelikte fazla kilo alımı ile anlamlı bir ilişkisi olduğunu destekledi.

Çalışmamızın en önemli kısıtlaması geriye dönük inceleme yapılıp, uzun süreli izlemsel bir çalışma olmamasıydı. Gebelik ve gebelik öncesi veriler hakkında yazılı bulgulara erişilemediğinden sonuçlar annelerin söylemleri doğrultusunda elde edildi. Ayrıca oligohidramnios ve gebelikteki anne kan basıncı değerlerinin net bilinmemesi diğer önemli bir kısıtlama idi.

Sonuç olarak, gebelik öncesi obezite ve gebelikte fazla kilo alımı DBÜSA gelişmesi açısından bir risk faktörü olabilir. Bu çocukların DBÜSA açısından erken dönemde araştırılması erken tanı ve tedavinin planlanmasında yararlı olabilir. Ayrıca düşük doğum ağırlığı ile doğan bebeklerin uzun dönemde kronik böbrek hasarı gelişmesini önlemek için DBÜSA açısından taranması uygun olabilir.

Etik Kurul Onayı: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Eğitik Kurul onayı alındı (18.04.2017/114).
Çıkar Çatışması: Yoktur.
Finansal Destek: Yoktur.
Hasta Onamı: Sağlıklı çocukların ve hastaların annelerinden yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Ethics Committee Approval: Approval of Eskişehir Osmangazi University Non-Invasive Clinical Research Training Committee was obtained (18.04.2017/114).
Conflict of Interest: None.
Funding: None.
Informed Consent: Written informed consent was obtained from the mothers of the patients and healthy children.

KAYNAKLAR

1. Wiesel A, Queisser-Luft A, Clementi M, Bianca S, Stoll C, EUROSCAN Study Group. Prenatal detection of congenital renal malformations by fetal ultrasonographic examination: an analysis of 709.030 births in 12 European countries. Eur J Med Genet. 2005;48:131-44. https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2005.02.003
2. Neild GH. Primary renal disease in young adults with renal failure. Nephrol Dial Transplant. 2010;25:1025-32. https://doi.org/10.1093/ndt/gfp653
3. Toka HR, Toka O, Hariri A, Nguyen HT. Congenital anomalies of kidney and urinary tract. Semin Nephrol. 2010;30:374-86. https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2010.06.004
4. Seikaly MG, Ho PL, Emmett L, Fine RN, Tejani A. Chronic renal insufficiency in children: the 2001 Annual Report of the NAPRTCS. Pediatr Nephrol. 2003;18:796-804. https://doi.org/10.1007/s00467-003-1158-5
5. Limwongse C, Cassidy SB. Syndromes and malformations of the urinary tract. In: Pediatric Nephrology, 5th ed, Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (Eds), Williams & Wilkins, Philadelphia 2004. p.93.
6. Honein MA, Moore CA, Watkins ML. Subfertility and prepregnancy overweight/ obesity: possible interaction between these risk factors in the etiology of congenital renal anomalies. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2003;67:572-7. https://doi.org/10.1002/bdra.10077
7. American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG Committee Opinion No: 548. Weight gain during pregnancy. Obstet Gynecol. 2013;121:210-2. https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000425668.87506.4c
8. Yürük Yıldırım ZN. Konjenital Böbrek Anomalileri. Çocuk Dergisi. 2013;13:141-6. https://doi.org/10.5222/j.child.2013.141
9. Güngör H, Bek K, Ezel Çelakıl M, Ekinci Z. Konjenital Böbrek ve Üriner Sistem Anomalileri: Tek Merkez 14 Yıllık Deneyim. Güncel Pediatri. 2019;17:45-57.
10. Elmacı A, Akın F. Konjenital böbrek ve üriner kanal anomalisi bulunan çocukların klinik ve demografik özellikleri. Dicle Tıp Dergisi. 2014;41:309-12. https://doi.org/10.5798/diclemedj.0921.2014.02.0422
11. Bulum B, Ozçakar ZB, Ustüner E, Düşünceli E, Kavaz A, Duman D, et al. High frequency of kidney and urinary tract anomalies in asymptomatic first degree relatives of patients with CAKUT. Pediatr Nephrol. 2013;28:2143-7. https://doi.org/10.1007/s00467-013-2530-8
12. Evrengül H, Ertan P, Serdaroğlu E, Yüksel S. Tek taraflı renal agenezi ve hipoplazili çocukların klinik özellikleri ve izlem sonuçları. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi. 2016;6:185-90.
13. Adalat S, Bockenhauer D, Ledermann SE, Hennekam RC, Woolf AS. Renal malformations associated with mutations of developmental genes: messages from the clinic. Pediatr Nephrol. 2010;25:2247-55. https://doi.org/10.1007/s00467-010-1578-y
14. Tullus K. Vesicoureteric reflux in children. Lancet. 2015;385:371-9. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60383-4
15. Kılıç N. Çocuklarda vezikoüreteral reflü. Turk Pediatri Ars. 2010;45:80-4. https://doi.org/10.4274/tpa.45.80
16. Greenbaum LA, Mesrobian HG. Vesicoureteral reflux. Pediatr Clin North Am. 2006;53:413-27. https://doi.org/10.1016/j.pcl.2006.02.010
17. Gemici A. Atmış B. Ergün R. Çocuklarda konjenital böbrek ve üriner kanal anomalisi (CAKUT); tek merkez deneyimi. Med J West Black Sea. 2019;3:93-100. https://doi.org/10.29058/mjwbs.2019.3.3
18. Livera LN, Brookfield DS, Egginton JA, Hawnaur JM. Antenatal

ultrasonography to detect fetal renal abnormalities: a prospective screening programme. BMJ. 1989;298:1421-3. https://doi.org/10.1136/bmj.298.6685.1421
19. Liang CC, Cheng PJ, Lin CJ, Chen HW, Chao AS, Chang SD. Outcome of prenatally diagnosed fetal hydronephrosis. J Reprod Med. 2002;47:27-32.
20. Sanna-Cherchi S, Caridi G, Weng PL, Scolari F, Perfumo F, Gharavi AG, et al. Genetic approaches to human renal agenesis/hypoplasia and dysplasia. Pediatr Nephrol. 2007;22:1675-84. https://doi.org/10.1007/s00467-007-0479-1
21. Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth MP. Associated nonurinary congenital anomalies among infants with congenital anomalies of kidney and urinary tract (CAKUT). Eur J Med Genet. 2014;57:322-8. https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2014.04.014
22. Winyard P, Chitty LS. Dysplastic kidneys. Semin Fetal Neonatal Med. 2008;13:142-51. https://doi.org/10.1016/j.siny.2007.10.009
23. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. Pediatr Nephrol. 2012;27:363-73. https://doi.org/10.1007/s00467-011-1939-1
24. Queisser-Luft A, Stolz G, Wiesel A, Schlaefer K, Spranger J. Malformations in newborn: results based on 30,940 infants and fetuses from the Mainz congenital birth defect monitoring system (1990-1998). Arch Gynecol Obstet. 2002;266:163-7. https://doi.org/10.1007/s00404-001-0265-4
25. Bertram JF, Douglas-Denton RN, Diouf B, Hughson MD, Hoy WE. Human nephron number: implications for health and disease. Pediatr Nephrol. 2011;26:1529-33. https://doi.org/10.1007/s00467-011-1843-8
26. Greenbaum LA, Munoz A, Schneider MF, Kaskel FJ, Askenazi DJ, Jenkins R, et al. The association between abnormal birth history and growth in children with CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6:14-21. https://doi.org/10.2215/CJN.08481109
27. Tain YL, Luh H, Lin CY, Hsu CN. Incidence and risks of congenital anomalies of kidney and urinary tract in newborns. Medicine (Baltimore). 2016;95:2659. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002659
28. Weber S, Moriniere V, Knuppel T, Charbit M, Dusek J, Ghiggeri GM, et al. Prevalence of mutations in renal developmental genes in children with renal hypodysplasia: results of the ESCAPE study. J Am Soc Nephrol. 2006;17:2864-70. https://doi.org/10.1681/ASN.2006030277
29. Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2009;301:636-50. https://doi.org/10.1001/jama.2009.113
30. Slickers JE, Olshan AF, Siega-Riz AM, Honein MA, Aylsworth AS. Maternal body mass index and lifestyle exposures and the risk of bilateral renal agenesis or hypoplasia: the National Birth Defects Prevention Study. Am J Epidemiol. 2008;168:1259-67. https://doi.org/10.1093/aje/kwn248
31. Shnorhavorian M, Bittner R, Wright JL, Schwartz SM. Maternal risk factors for congenital urinary anomalies: results of a population-based case-control study. Urology. 2011;78:1156-61. https://doi.org/10.1016/j.urology.2011.04.022
32. Macumber I, Schwartz S, Leca N. Maternal obesity is associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract in offspring. Pediatr Nephrol. 2017;32:635-42. https://doi.org/10.1007/s00467-016-3543-x
33. GroenIn't Woud S, Renkema KY, Schreuder MF, Wijers CH, van der Zanden LF, Knoers NV, et al. Maternal risk factors involved in specific congenital anomalies of the kidney and urinary tract: A case-control study. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2016;106:596-603. https://doi.org/10.1002/bdra.23500

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2020;10(3):231-8
doi:10.5222/buchd.2020.57704

Özgün Araştırma / *Research Article*

Tiroid Fonksiyon Testlerinde Anormallik Saptanan Çocukların Özellikleri ve Tanısal Dağılımı

Elif Çelik
Ayşe Anık

The Characteristics of Children with Abnormalities Detected in Thyroid Function Tests, and Distribution of Diagnoses

ÖZ

Amaç: *Birinci ve ikinci basamak sağlık kuruluşlarında tiroid fonksiyon testleri laboratuvar incelemeleri arasında en sık başvurulan tetkiklerdendir. Bu çalışmanın amacı, birinci ve ikinci basamak sağlık merkezlerinden, tiroid fonksiyon testinde bozukluk kuşkusu ile ve/veya tiroid hastalığı ön tanısı ile yönlendirilen çocuk hastaların, demografik ve klinik özellikleri ile beraber nihai tanılarının araştırılmasıdır.*
Yöntem: *Çalışmaya Ocak 2018 ile Ocak 2020 tarihleri arasında çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniklerine klinik kuşku veya tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk olduğu düşünülerek yönlendirilen, yaşları 4-18 yıl arasında değişen toplam 295 hasta dahil edildi. Hasta verileri dosya kayıtlarından geriye dönük olarak elde edildi.*
Bulgular: *Çalışmaya alınan hastaların %66'sı kız, ortanca yaşı 12 (8,7-14,4) yıl ve %64'ü pubertal idi. Olguların %78'i ikinci basamak sağlık kuruluşu tarafından yönlendirilmişti. En sık yönlendirilme nedeni izole tiroid stimülan hormon (TSH) yüksekliğiydi. Hastaların %56'sı başvuru anında asemptomatikti ve bunların %75'inin tiroid fonksiyon testleri normal olarak saptandı. Son tanılarına göre değerlendirildiğinde hastaların %64'ünün normal/sağlıklı olduğu, %30'unun Hashimoto tiroiditi, %3'ünün tiroid nodülü, %2'sinin Graves hastalığı tanısı aldığı, 5 hastanın (%1) ise izole TSH yüksekliğinin obeziteye ikincil olduğu saptandı.*
Sonuç: *Tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk saptanan çocuklarda ayrıntılı öykü ve fizik muayene ile hastaların değerlendirilmesi ve ölçümlerin güvenilir, standardize edilmiş ve duyarlı yöntemler ile yinelenmesi doğru tanıya ulaşmak için oldukça önemlidir.*

Anahtar kelimeler: *Çocuk, tiroid fonksiyon testleri, Hashimoto tiroiditi*

ABSTRACT

Objective: *Thyroid function tests are among the most frequently implemented laboratory tests in primary, and secondary healthcare institutions. The aim of the present study was to investigate the demographic and clinical characteristics and final diagnosis of children referred by primary and secondary healthcare institutions with the suspicion of an abnormality in thyroid function test and/or with the initial diagnosis of specific thyroid disease.*
Method: *A total of two hundred eighty-nine pediatric patients, aged between 4 and 18 years admitted to the outpatient clinics of Behçet Uz Children's Health and Diseases Hospital between January 2018 and January 2020, were included in the study. The patient data were obtained retrospectively from the hospital records.*
Results: *A total of 66% of the patients who were included in the study were female with a median age of 12 years (8.7-14.4), while 64% of them were pubertal; and 78% of the cases were referred by secondary healthcare institutions. The most common reason for referral was isolated elevation of thyroid stimulating hormone (TSH). A total of 56% of the patients were asymptomatic at the time of admission, and thyroid function test results of 75% of them were within normal limits. When evaluated according to their final diagnoses, the children were normal/healthy (64%), diagnosed with Hashimoto thyroiditis (30%), nodular thyroid disease (3%), Graves disease (2%) and isolated increase of TSH was related to obesity in 5 patients (1%).*
Conclusion: *It is essential to evaluate children with abnormal thyroid function test results with detailed history and physical examination. Besides, the thyroid function tests should be performed with reliable and sensitive methods in standardized laboratories to reach the correct diagnosis in these children.*

Keywords: *Child, thyroid function tests, Hashimoto thyroiditis*

Received/Geliş: 11.06.2020
Accepted/Kabul: 02.09.2020
Published Online: 22.12.2020

Elif Çelik
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı,
Aydın - Türkiye
gencelif80@yahoo.com
ORCİD: 0000-0002-0298-4088

A. Anık 0000-0002-0673-3403
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı,
Aydın, 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

Tiroid hormonları, çocuk ve ergenlerde normal büyüme-gelişmeye ek olarak özellikle nörolojik ve psikolojik gelişimin kritik belirleyicileridir. Ayrıca vücut ısısının regülasyonu, lipit, karbonhidrat, enerji metabolizması ve metabolik denge gibi önemli fizyolojik olaylarda da aktif olarak rol alırlar [1].

Tiroid fonksiyon testleri (TFT) birinci ve ikinci basamak sağlık kuruluşlarında sık olarak başvurulan laboratuvar incelemeleri arasında yer alır [1]. Bunun nedeni tiroid hastalıklarında görülebilen halsizlik, çarpıntı, uyku sorunları gibi bulguların çoğunlukla genel semptomlar olması ve bu semptomlarla gelen hastalarda tiroid hastalığını dışlayabilmektir. Ayrıca saç dökülmesi, yorgunluk, çarpıntı, obezite gibi sağlık sorunlarında da akla tiroid hastalıkları gelmekte ve bu yönde tetkikler istenmektedir. Bu amaçla en sık yapılan testler serum tiroid stimülan hormon (TSH), serbest triiyodotironin (sT3) ve serbest tetraiyodotironin (sT4) düzeylerinin ölçümüdür.

Çocukluk döneminde tiroid hastalıkları geniş bir yelpazede görülmektedir. Bu dönemde hipotiroidi en sık görülen endokrinolojik hastalıklardan biridir ve yaklaşık olarak %0,15 oranında görülür [2]. Bu dönemdeki hipotiroidinin en sık nedeni ise Hashimoto tiroiditidir (kronik otoimmün tiroidit) [3]. Kızlarda iki kat daha sık görülen bu hastalıkta tiroid bezinde lenfositik infiltrasyon sonucu guatr, sertlik ve düzensizlik görülür [4]. Çocuk ve ergenlerde hipertiroidi ve tirotoksikozun en sık nedeni olan Graves hastalığı çok daha nadir görülür (%0,02) [5]. Tiroid nodülleri de erişkin popülasyon ile karşılaştırıldığında daha nadir görülmekle birlikte (%1-2), malign olma olasılığı erişkinlerden daha yüksektir [6].

Tiroid fonksiyonlarıyla obezite arasında doğrudan bir ilişki olmasa da obez çocuklarda TSH yüksekliğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır [7,8]. Obezitede düzeyi artan ve TSH ile oldukça benzer sirkadiyen ritme sahip olan leptin'in hipotalamik tiroid serbestleştirici hormon (TRH) üretimini değiştirebileceği üzerinde en çok durulan hipotezlerden biridir [9,10].

Bu çalışmada, birinci ve ikinci basamak sağlık merkezlerinden, üçüncü basamak sağlık merkezi olan hastanemize, TFT'de bozukluk kuşkusu ve/veya tiroid hastalığı ön tanısı ile yönlendirilen çocukların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin yanı sıra son tanılarının sunulması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hasta Grubu ve Antropometrik Değerlendirme

Çalışmaya Ocak 2018 ile Ocak 2020 tarihleri arasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine birinci ve ikinci basamak sağlık merkezlerinden klinik kuşkusuyla ve/veya laboratuvar olarak TFT'de bozukluk olduğu düşünülerek yönlendirilmiş olan, yaşları 4-18 yıl arasında değişen toplam 295 çocuk dahil edildi. Öncesinde bilinen doğuştan veya edinsel tiroid ve genetik hastalık öyküsü, doğuştan kalp hastalığı, nörodejeneratif hastalık, immün yetmezlik ve diğer kronik hastalığı olanlar, TFT'yi etkileyebilecek ilaç kullanım öyküsü olanlar (amiodaron, kortikosteroid, lityum, antikonvülzan, iyodürler vb.) çalışmaya alınmadı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, yönlendiren sağlık merkezi ve yönlendirilme nedeni, yakınması, ailede tiroid hastalığı öyküsü, ağırlık, boy ve vücut kitle indeksi (VKİ) ve bunların standart deviasyon skorları (SDS), guatr varlığı, puberte durumu, sT4, TSH, antitiroid peroksidaz (anti-TPO), anti-tiroglobülin (anti-TG) ve tiroid ultrasonografisi (USG) sonuçları dosya kayıtlarından geriye dönük olarak elde edildi.

Boy ve ağırlık SDS değerleri, Neyzi ve ark. [11] çalışmasında yer alan Türk çocuk popülasyonu verilerine göre "Child Metrics" programı kullanılarak hesaplandı [12]. Vücut kitle indeksinin yaş ve cinsiyete göre 95. persentilin üzerinde olması obezite olarak tanımlandı.

Guatr varlığı palpasyon ile değerlendirildi [13]. Ergenlik gelişiminin değerlendirmesinde Tanner evrelemesi kullanıldı [7]. Erkeklerde testis hacminin ≥4 ml, kızlarda meme gelişiminin Tanner Evre 2 olması pubertal olarak kabul edildi.

Laboratuvar Yöntemleri

Hastaların tamamından ilk başvuru anında sT4 ve TSH düzeyleri hastanemizde yine çalışıldı. Hipertiroidi kuşkusu olan hastalarda ilave olarak sT3 düzeyine de bakıldı. Bu ölçümler otoanalizör kemilüminesan mikropartikül immünolojik (CMIA) yöntem ile yapıldı

(Abbott-, Architect i2000SR, Germany). TSH testi yüksek hassasiyete sahip 3. jenerasyon kitlerle çalışıldı. sT3, sT4 ve TSH için alt ve üst sınır değerler sırasıyla 1,71-3,71 pg/ml, 0,7-1,48 ng/dl ve 0,35-4,94 mIU/ml idi.

Subklinik hipotiroidizm veya hipertiroidizm olan çocuklarda istenmiş olan tiroid otoantikor anti-TG ve anti-TPO sonuçları kaydedildi. Anti-TPO>5,6, anti-TG>4,11 ve TSH reseptörünü uyarıcı antikor (TRAB) >5 IU/l olması pozitif olarak kabul edildi.

Tanımlamalar

Serbest T4 ve TSH düzeyinin normal olması ötiroidi, sT4 düzeyi normal aralıkta iken TSH değerinin yüksek olması (>5 mIU/ml) subklinik hipotiroidi olarak kabul edildi. sT4 düşük iken TSH değeri yüksek olgular aşikâr hipotiroidi; sT4 ve sT3 değeri yüksek iken TSH değeri düşük olan olgular aşikar hipertiroidi olarak kabul edildi. Tiroid otoantikorları pozitif olan ve/veya tiroid USG'de parankim heterojenitesi olan olgular Hashimoto tiroiditi tanısı aldı ve 14. Hipertiroidi ile birlikte TRAB pozitifliği Graves hastalığı olarak kabul edildi. İzole TSH yüksekliği olan obez çocuklarda anti-TPO ve anti-TG'nin negatif ve tiroid USG'nin normal olması durumunda TSH yüksekliği obeziteye ikincil olarak kabul edildi. Çalışma öncesi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alındı. Retrospektif bir çalışma olması nedeniyle hastalardan onam alınmadı.

İstatiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS-21 paket programı kullanıldı (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi, histogram ve basıklık-çarpıklık görselleri ile test edildi. Kategorik değişkenler ki-kare testi ile incelendi. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde; sayısal değişkenler için ortanca değer (25p-75p) şeklinde verildi. Gruplar arası karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı, $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 295 hasta [195 kız (%66)] dahil edildi. Hastaların ortanca yaşı 12 yıldı (8,7-14,4) ve %64'ü pubertal idi. İki yüz otuz bir hasta (%78) ikinci basamak sağlık kuruluşu, 64 hasta (%22) birinci basamak sağlık kuruluşu tarafından yönlendirilmişti. En sık yönlendirilme nedeni izole TSH yüksekliğiydi (%53). Bu hastalarının çoğunluğu ise asemptomatik (%56) idi. Hastaların %31'inin birinci derece akrabalarında tiroid hastalığı vardı. Fizik muayenede 61 hastada (%21) guatr saptandı. Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri (n=295).

Yaş (yıl)	12 (8,7-14,4)
Cinsiyet (%)	
Kız	195 (66)
Erkek	100 (34)
Puberte (%)	
Prepubertal	107 (36)
Pubertal	188 (64)
Gönderen merkez (%)	
1. basamak	64 (22)
2. basamak	231 (78)
Gönderilme nedeni (%)	
İzole TSH yüksekliği	156 (53)
Hipertiroidi	26 (9)
Guatr	24 (8)
İzole sT3 yüksekliği	24 (8)
Hipotiroidi	22 (8)
Tiroidit	18 (6)
Nodül	11 (4)
TSH düşüklüğü	7 (2)
Ailede tiroid hastalığı	7 (2)
Yakınma (%)	
Asemptomatik	164 (56)
Boyunda şişlik	32 (11)
Cilt sorunları	23 (8)
Kilo alma	23 (8)
Halsizlik	16 (5)
Sinirlilik	15 (5)
Diğer	22 (7)
Ailede tiroid hastalığı (%)	90 (31)
Ağırlık SDS	0,24 (-0,75-1,41)
Boy SDS	0,07 (-0,72-0,90)
VKİ SDS	0,25 (-0,92-1,44)
Guatr (%)	61 (21)
sT4 (ng/dL)	0,97 (0,88-1,06)
TSH (mIU/mL)	2,58 (1,51-4,46)

SDS: Standart deviasyon skoru, VKİ: Vücut kitle indeksi, sT4: Serbest tiroksin, TSH: Tiroid stimulan hormon. Aritmetik veriler ortanca değer (25p-75p) olarak, kategorik değişkenler n (%) olarak verilmiştir.

Tablo 2. Çalışmaya alınan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri.

	Normal saptanan (n=189)	Hashimoto tiroiditi (n=87)	Tiroid nodülü (n=8)	Graves hastalığı (n=6)	Obeziteye ikincil subklinik hipotiroidi (n=5)	p[a,b]
Yaş (yıl)	11,0 (8,0-13,9)	13,8 (10,8-15)	9,7 (7,2-13,8)	14,7 (7,5-15,5)	13,6 (9,5-15,3)	<0,001*
Cinsiyet (%)						<0,001*
Erkek	79 (42)	16 (18)	4 (50)	0	1 (20)	
Kız	110 (58)	71 (82)	4 (50)	6 (100)	4 (80)	
Puberte (%)						0,001*
Prepubertal	81 (43)	19 (22)	4 (50)	2 (33)	1 (20)	
Pubertal	108 (57)	68 (78)	4 (50)	4 (67)	4 (80)	
Gönderen merkez (%)						0,01
1. basamak	50 (26)	11 (13)	2 (25)	0	1 (20)	
2. basamak	139 (74)	76 (87)	6 (75)	6 (100)	4 (80)	
Ailede tiroid hastalığı (%)						0,536
Var	56 (30)	29 (33)	2 (25)	2 (33)	1 (20)	
Yok	133 (70)	58 (67)	6 (75)	4 (67)	4 (80)	
Ağırlık SDS	0,21 (-0,78-1,35)	0,28 (-0,77-1,5)	0,41 (-0,32-1,13)	-0,70 (-1,4-0,60)	2,63 (2,1-3,5)	0,865
Boy SDS	0,02 (-0,73-0,87)	0,1 (-0,77-0,79)	0,99 (0,42-1,34)	-0,33 (-0,44--0,24)	1,23 (0,38-1,83)	0,553
VKİ SDS	0.17 (-0,93-1,37)	0,45 (-0,97-1,52)	0,04 (-0,59-0,43)	-0,64 (-1,19-0,88)	2,18 (1,97-2,67)	0,294
Guatr (%)						<0,001*
Var	13 (7)	40 (46)	2 (25)	5 (17)	1 (20)	
Yok	176 (93)	47 (54)	6 (75)	1 (83)	4 (80)	
sT4 (ng/dL)	1.0 (0,92-1,07)	0,90 (0,79-0,99)	0,97 (0,87-1,08)	2,32 (1,68-2,90)	0,94 (0,84-1,06)	<0,001*
TSH (mIU/mL)	2.3 (1,47-3,14)	4,92 (1,98-11,44)	1,63 (1,34-2,59)	0,004 (0,001-1,73)	5,1 (2,96-5,41)	<0,001*

*SDS: Standart deviasyon skoru, VKİ: Vücut kitle indeksi, sT4: Serbest tiroksin, TSH: Tiroid stimulan hormon. Aritmetik veriler ortanca değer (25p-75p) olarak, kategorik değişkenler n(%) olarak verilmiştir. [a]:Mann-Whitney U testi, [b]:ki-kare testi, *Hashimoto tiroiditi & Normal saptanan.*

Tablo 3. Yönlendirilme nedenine göre tanı dağılımı.

Yönlendirilme nedeni	Normal saptanan (n=189)	Hashimoto tiroiditi (n=87)	Tiroid nodülü (n=8)	Graves hastalığı (n=6)	Obeziteye ikincil subklinik hipotiroidi (n=5)	Toplam (n=295)
İzole TSH yüksekliği	106 (68)	45 (29)	2 (1)	-	3 (2)	156
Hipertiroidi	18 (69)	3 (12)	1 (4)	4 (15)	-	26
İzole sT3 yüksekliği	24 (100)	-	-	-	-	24
Guatr	12 (50)	7 (30)	2 (8)	2 (8)	1 (4)	24
Nodül	7 (64)	1 (9)	3 (27)	-	-	11
TSH düşüklüğü	6 (86)	1 (14)	-	-	-	7
Ailede tiroid hastalığı	3 (43)	4 (57)	-	-	-	7
Diğer	1 (5)	17 (95)	-	-	-	18

veriler n (%) olarak verilmiştir.

Hastanemize yönlendirilen hastalar son tanılarına göre incelendiğinde, hastaların %64'ünün normal/sağlıklı olduğu, %30'unun Hashimoto tiroiditi, %3'ünün tiroid nodülü, %2'sinin Graves hastalığı tanısı aldığı, subklinik hipotiroidisi olan 5 hastada (%1) ise obezite olduğu saptandı. Normal saptanan hastalar ile Hashimoto tiroiditi olan hastalar karşılaştırıldığında, Hashimoto tiroiditi olan çocukların yaşının daha büyük (13,8 ve 11,0 yıl, p<0,001), kız cinsiyetin (%82 ve %58, p<0,001) ve pubertal olma durumunun (%78 ve %57, p=0,001) daha fazla, sT4 düzeyinin daha düşük (0,9 ve 1,0 ng/dL, p<0,001), TSH düzeyinin daha yüksek (4,9 ve 2,3 mIU/mL, p<0,001) ve guatr saptanma durumunun daha fazla (sırasıyla %54 ve %7, p<0,001) olduğu saptandı. Her iki grup arasında boy, kilo ve VKİ SDS değerleri arasında ise anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2).

Hastaların en sık yönlendirilme nedeni izole TSH

yüksekliği (%53) ve hipertiroidi (%9) idi. Bunu birbirine eşit oranda izole sT3 yüksekliği ve guatr (%8); sonrasında ise tiroidit (%6), tiroid nodülü (%4), TSH düşüklüğü (%2) ve ailede tiroid hastalığı öyküsü (%2) takip ediyordu. İzole TSH yüksekliği nedeni ile gönderilen hastaların %68'i normal olarak saptanırken, %29'u Hashimoto tiroidit tanısı aldı. İzole sT3 yüksekliği nedeni ile yönlendirilen hastaların tamamı (%100) normal saptanırken, hipertiroidi nedeni ile gönderilenlerin %69'u normal saptandı (Tablo 3).

Çalışmadaki 164 hastanın (%56) başvuru anında herhangi bir yakınması yoktu. Bunun dışında yakınmalar arasında boyunda şişlik (%11), cilt sorunları (%8), kilo alma (%8) ve halsizlik (%5) geliyordu.

Hastaların yakınmalarına göre son tanı dağılımlarına bakıldığında, asemptomatik hastaların %75'i normal saptanırken, %21'inde Hashimoto tiroiditi, %2'sinde ise tiroid nodülü saptandı. Asemptomatik olan hiçbir hastada Graves hastalığı belirlenmedi. Terleme ve kilo kaybı yakınmaları olan toplam 13 hastanın tamamı ise normal olarak değerlendirildi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, birinci ve ikinci basamak sağlık merkezlerinden izole TSH yüksekliği ve hipertiroidi nedeni ile yönlendirilen çocukların büyük çoğunluğunun ve- izole sT3 yüksekliği nedeni ile yönlendirilen hastaların ise tamamının normal olduğu saptandı. Çalışmamızda en sık saptanan tanı ise Hashimoto tiroiditi idi. Hashimoto tiroditi tanısını sırasıyla tiroid nodülü, Graves hastalığı ve obeziteye ikincil TSH yüksekliği tanıları takip ediyordu.

Tipik klinik bulguların varlığında TFT sonuçlarına göre hipertiroidi veya hipotiroidi tanısı koyabilmek kolaydır. Anormal veya atipik TFT'lerin yorumlanmasında bu testlerin klinik değerlendirme ile birlikte dikkatli bir şekilde ele alınması oldukça önemlidir [15]. Ele alınması gereken durumların başında cihaz kalibrasyon hataları, serbest tiroid hormon ölçümlerinde indirekt yöntemlerin kullanılması ve bunların fiziksel koşullardan etkilenmesi gibi çeşitli analitik hatalar ile birlikte stres, soğuk, iyot alımı ve kan alınma zamanı gibi pek çok faktör bulunmaktadır. Bu nedenle test sonuçları yorumlanırken tüm bu faktörler göz önünde bulundurulmalı, yeni bir örnek alınıp hassas ölçümlerle doğrulanmalı ve hasta yine dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir [16].

Serum tiroid hormonlarının ölçümünde pek çok laboratuvar yöntemi kullanılmaktadır. Son yıllarda radyoimmün assay, immünometrik assay ve en son olarak da sıvı kromatografi-kütle spektrometri teknolojisindeki gelişmeler ile tiroid testlerinin duyarlılık, yinelenebilirlik ve özgüllüklerinde önemli iyileştirmeler sağlanmıştır [17]. İmmün assay yöntemlerde TSH ile etkileşim önemli bir sorundur. TFT sonuçlarının %1 sıklıkta interferans sorunu taşıdığı tahmin edilmektedir [18]. Heterofil antikorlar ve romatoid faktör gibi antikorlar TSH ile etkileşim göstererek TSH düzeyinin daha yüksek ölçülmesine neden olabilmektedir. Ayrıca biyotin, antistreptavidin ve antirutenyum antikorlar ve tiroid otoantikorları da TSH ile etkileşim göstererek sonuçları etkileyebilmektedir [19]. Hastanemizde hassas ölçüm yapma özelliğine sahip olan üçüncü jenerasyon kitler ve hormon ölçümlerinde oldukça duyarlı bir immünometrik yöntem olan kemolüminometrik immün assay (CMIA) kullanılmaktadır. Bu yöntem etkileşimin en az olduğu immünometrik yöntem olarak bilinmektedir [20]. Klinik bulgular ile laboratuvar sonuçları arasında tutarsızlık olması durumunda etkileşim olabileceği akılda tutulmalıdır [18]. İzole TSH yüksekliği veya hipertiroidi gibi nedenlerle yönlendirilen hastaların büyük bir kısmının hastanemizde bakılan kontrol TFT değerleri normal çıkmıştır. Bu durum bize yönlendiren merkezlerdeki test yöntemlerinin uygunsuzluğu veya yeterli hassasiyette olmaması gibi laboratuvar hatalarını veya etkileşime bağlı yalancı yüksekliği düşündürmüştür. Tüm bunlar dışında, laboratuvar ölçümü tamamlandıktan sonraki süreçte, sonucun raporlandığı dönemde de sehven yapılan hatalar da (birimin veya sonucun yanlış yazılması vb.) tiroid hormonlarının anormal raporlanmasına neden olabilmektedir [21]. Ayrıca, birçok hastanın asemptomatik olması bu testlere yeterli endikasyon olmaksızın bakılmış olabileceğini de düşündürmüştür.

Subklinik hipotiroidisi olan hastalarda TSH düzeyinin dalgalanma gösterebileceği bilinmektedir [22]. Aversa ve ark. [23] idiyopatik hafif subklinik hipotiroidisi olan çocukların %41,1'inde TSH'nın spontan ola-

rak normale döndüğünü rapor etmişlerdir. Bu nedenle, her ne kadar tedavi endikasyonları tartışmalı olsa da subklinik hipotiroidisi olan kişilerde 1-3 ay sonra TFT kontrolü önerilmektedir [24]. Çalışmamızdaki TSH düzeyinin normal saptanmasının bir nedeninin de bu dalgalanma olabileceği düşünüldü.

Bu çalışmada, kızlardaki sıklığının 2-9 kat arasında arttığını bildiren çalışmalarla uyumlu olacak şekilde, Hashimoto tiroiditi kızlarda 4,4 kat daha fazla olarak saptandı [25,26]. Kızlardaki sıklığın nedeni X kromozomunun rolü, kadın cins steroidleri, genetik yatkınlık gibi durumlar ile açıklanmaya çalışılsa da tam olarak bilinmemektedir [27,28]. Hashimoto tiroiditinin sıklığı özellikle ergenlik döneminde artış göstermekte, 4 yaş altında ise oldukça nadir görülmektedir [29,30]. Bu çalışmada da Hashimoto tiroiditli hastaların %78'i pubertaldi ve ortanca yaşları literatürle uyumlu olarak 13,8 (10,8-15) yıldı.

Hashimoto tiroiditi olan çocuklar tanı anında sıklıkla asemptomatiktir. Tanı anında ötiroidi (% 52,1), hipotiroidi (%22,2) ve subklinik hipotiroidizm (%19,2) gibi farklı klinik tablolar saptanabilmektedir [31].

Kara ve ark. [25] ve de Vries ve ark. [29] çalışmalarında, Hashimoto tiroiditi olan hastaların yaklaşık %20'sinde herhangi bir semptom olmadığını rapor etmişlerdir. Çalışmamızda da asemptomatik hasta oranı yaklaşık %33 idi. Semptomu olan hastaların %66'sında yakınma olarak boyun şişliği olmasına rağmen, fizik muayenede %46'sında guatr saptanmıştı. Hashimoto tiroiditinde ailesel yatkınlık [32] olduğu iyi bilinse de çalışmamızdaki Hashimoto tiroiditi olan hastaların %33'ünde aile öyküsü vardı. Ailesinde Hashimoto tiroiditi öyküsü olan ancak asemptomatik olan çocuklarda rutin TFT ölçümü önerilmemektedir. Çalışmamızda, ailede tiroid hastalığı olması nedeni ile TFT bakılan hastaların %43'ünün normal saptanması bu bilgi ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Ancak, bu hastalarda Hashimoto tiroiditine eşlik edebilecek semptomlar sorgulanmalı ve fizik muayenede guatr varlığı dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

Bu çalışmada, hastaların %1'inde subklinik hipotiroidinin nedeninin obeziteye ikincil olduğu düşünülmüştür. Obezitede tiroid testlerinde çeşitli bozukluklar, en sık olarak da izole TSH yüksekliği görülmektedir [33]. Total T4 ve fT4 düzeyi genellikle açlık ve aşırı beslenme gibi durumlardan etkilenmediği için hafif TSH yüksekliği ve ılımlı fT3 artışı görülmektedir [34,35]. Ünüvar ve ark. [8] obez çocuklarda izole TSH yüksekliğinin sıklığını %9,2 olarak bildirdikleri çalışmalarında, TSH ve VKİ-SDS arasında pozitif ilişki olduğunu rapor etmişlerdir. Obezitede görülen bu değişikliklerin primer bir tiroid hastalığından çok, vücudun daha fazla kilo alımını azaltmak için enerji harcamasını arttıran bir uyum süreciyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu çocuklarda tiroid hormonu tedavisi önerilmemekte ve kilonun normale getirilmesi ile TSH düzeyi de normale dönmektedir [36]. Bu nedenle obez çocuklar değerlendirilirken izole TSH yüksekliğinin sık görüldüğü ve genellikle tedavi gerektirmediği akılda tutulmalıdır.

Bu çalışmada bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Çalışmanın geriye dönük tasarımı nedeni ile yönlendiren merkezin bilgisine ulaşılamamıştır bu nedenle de ilgili laboratuvarın tiroid testlerini çalışma yöntemi ilgili bilgi edinilememiştir. Subklinik hipotiroidisi olan grupta idrar iyot düzeyine bakılamamış olması bir diğer kısıtlılıktır. Ayrıca biyotin gibi TFT ile etkileşim gösterebilecek ilaç-multivitamin kullanımı hakkında da bilgiye ulaşılamamıştır.

Sonuç olarak, bu çalışmada (i) TFT bozukluğu nedeni ile yönlendirilen çocukların birçoğunda kontrol ölçümlerin normal sonuçlandığı, (ii) izole TSH yüksekliği belirlenen durumlarda tedavi kararı almadan önce ölçümlerin güvenilir, standardize edilmiş ve duyarlı yöntemler ile kesinlikle yinelenmesi gerektiği ve (iii) patoloji saptanan çocuklarda en sık tanının Hashimoto tiroiditi olduğu saptanmıştır.

Teşekkür

Çalışmanın yazım aşamasındaki katkıları nedeni ile Doç. Dr. Ahmet Anık'a teşekkür ederiz.

Etik Kurul Onayı: T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Rektörlüğü Tıp Fakültesi Dekanlığı Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alındı (04.06.2020/97).

Çıkar Çatışması: Yoktur.

Finansal Destek: Yoktur.

Hasta Onamı: Geriye dönük çalışma olması nedeni ile alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: T.C. Aydın Adnan Menderes University Rectorate, Faculty of Medicine, Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee approval was obtained (04.06.2020/97).
Conflict of Interest: None.
Funding: None.
Informed Consent: Not obtained due to retrospective design of the study.

KAYNAKLAR

1. Squire CR. Methods for the investigation of thyroid function. In: Hormone Assays in Biological Fluids. Springer. 2006;91-108. https://doi.org/10.1385/1-59259-986-9:91
2. AR S. Caroline GP Roberts, Paul W ladenson. Hypothyroidism easily managed, but beware potential problems. Inpharma Wkly. 2004;3:1428. https://doi.org/10.2165/00128413-200414280-00002
3. Foley TP, Abbassi V, Copeland KC, Draznin MB. Hypothyroidism caused by chronic autoimmune thyroiditis in very young infants. N Engl J Med. 1994;330:466-8. https://doi.org/10.1056/NEJM199402173300704
4. Weetman A. Chronic autoimmune thyroiditis. In: Braverman LE, Utiger RD, ed. Lippincott Williams & Wilkins. 8th. Philadelphia: Matoon; 2000. p. 721-31.
5. Dallas JS, Foley TPJr, Lifshitz F. Hyperthyroidism. Pediatric Endocrinology; A Clinical Guide. 3rd. New York: Marcel Dekker; 1995.p. 401-14.
6. Rallison ML, Dobyns BM, Meikle AW, Bishop M, Lyon JL, Stevens W. Natural history of thyroid abnormalities: prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. The Am J Med. 1991;91(4):363-70. https://doi.org/10.1016/0002-9343(91)90153-O
7. Gülmez R, Demirel F, Emir S. Obez Çocuk ve Ergenlerde Obeziteye Eşlik Eden Endokrin ve Metabolik Bozukluklar ve İlişkili Faktörler. Turkish J Pediatr Çocuk Dis. 2015;9:104-12.
8. Ünüvar T, Anık A, Çatlı G, et al. Isolated hyperthyrotropinemia in childhood obesity and its relation with metabolic parameters. J Endocrinol Invest. 2014;37:799-804. https://doi.org/10.1007/s40618-014-0100-y
9. Ergüven M, Seher K, İşgüyen P, Yılmaz Ö, Sevük S, Yüksel E. Obez adolesanlarda metabolik sendrom ve obezite gelişiminde rol oynayan risk faktörlerinin araştırılması. Turkish J Pediatr Dis. 2008;2:26-36.
10. Mazicioglu MM, Yalcin BM, Ozturk A, Ustunbas HB, Kurtoglu S. Anthropometric risk factors for elevated blood pressure in adolescents in Turkey aged 11-17. Pediatr Nephrol. 2010;25:2327-34. https://doi.org/10.1007/s00467-010-1623-x
11. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, et al. Reference values for weight, height, head circumference, and body mass index in Turkish children. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2015;7:280-93. https://doi.org/10.4274/jcrpe.2183
12. Demir K, Özen S, Konakçı E, Aydın M, Darendeliler F. A comprehensive online calculator for pediatric endocrinologists: ÇEDD Çözüm/TPEDS metrics. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2017;9:182-4. https://doi.org/10.4274/jcrpe.4526
13. WHO J, Consultation I, UNICEF. Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control programmes. Paper presented at: Joint WHO/UNICEF/ICCIDD Consultation1993.
14. Dündar B, Boyacı A, Sangün Ö, Dündar N. Çocuk ve ergenlerde Hashimoto tiroiditi: klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi. Türk Ped Arş. 2011;46:318-22. https://doi.org/10.4274/tpa.358.1338
15. Koulouri O, Moran C, Halsall D, Chatterjee K, Gurnell M. Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2013;27:745-62. https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.10.003
16. Radetti G. Clinical aspects of Hashimoto's thyroiditis. In: Paediatric Thyroidology Karger. 2014; 26:158-70. https://doi.org/10.1159/000363162
17. Spencer CA. Assay of Thyroid Hormones and Related Substances. In: Endotext [Internet]. MDText. com, Inc.; 2017.
18. Razvi S, Bhana S, Mrabeti S. Challenges in Interpreting Thyroid Stimulating Hormone Results in the Diagnosis of Thyroid Dysfunction. Journal of Thyroid Research. 2019;2019. https://doi.org/10.1155/2019/4106816
19. Favresse J, Burlacu M-C, Maiter D, Gruson D. Interferences with thyroid function immunoassays: clinical implications and detection algorithm. Endocrine Reviews. 2018;39:830-50. https://doi.org/10.1210/er.2018-00119
20. MKGarg NM, Kumar KH. Laboratory Evaluation of Thyroid Functions: Dilemmas and Pitfalls. Principles and Practices of Thyroid Gland Disorders. 2017:22. https://doi.org/10.5005/jp/books/13094_4
21. Plebani M. Errors in clinical laboratories or errors in laboratory medicine? CCLM. 2006;44:750-9. https://doi.org/10.1515/CCLM.2006.123
22. Somwaru LL, Rariy CM, Arnold AM, Cappola AR. The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly: the cardiovascular health study. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:1962-9. https://doi.org/10.1210/jc.2011-3047
23. Aversa T, Valenzise M, Corrias A, et al. Underlying Hashimoto's thyroiditis negatively affects the evolution of subclinical hypothyroidism in children irrespective of other concomitant risk factors. Thyroid. 2015;25:183-7. https://doi.org/10.1089/thy.2014.0235
24. Papaleontiou M, Cappola AR. Thyroid-stimulating hormone in the evaluation of subclinical hypothyroidism. Jama. 2016;316:1592-3. https://doi.org/10.1001/jama.2016.9534
25. Kara Ö. Hashimoto tiroidili çocuk ve adolesanların tanı anındaki ve izlemdeki klinik ve laboratuvar özellikleri. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 2019;72(3):314-9. https://doi.org/10.4274/atfm.galenos.2019.18480
26. Marković S, Kostić G, Igrutinović Z, Vuletić B. Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 2008;136:262-6. https://doi.org/10.2298/SARH0806262M
27. Ozcelik T, Uz E, Akyerli CB, et al. Evidence from autoimmune thyroiditis of skewed X-chromosome inactivation in female predisposition to autoimmunity. European Journal of Human Genetics. 2006;14:791-7. https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201614

28. Ahmed SA, Young P, Penhale W. The effects of female sex steroids on the development of autoimmune thyroiditis in thymectomized and irradiated rats. Clin Exp Immunol. 1983;54:351.
29. De Vries L, Bulvik S, Phillip M. Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescents: at presentation and during long-term follow-up. Archives of disease in childhood 2009;94:33-7. https://doi.org/10.1136/adc.2007.134841
30. Fava A, Oliverio R, Giuliano S, et al. Clinical evolution of autoimmune thyroiditis in children and adolescents. Thyroid. 2009;19:361-7. https://doi.org/10.1089/thy.2008.0239
31. Wasniewska M, Corrias A, Salerno M, et al. Thyroid function patterns at Hashimoto's thyroiditis presentation in childhood and adolescence are mainly conditioned by patients' age. Hormone research in paediatrics. 2012;78:232-6. https://doi.org/10.1159/000343815
32. Dayan CM, Gilbert H. Daniels. Chronic autoimmune thyroiditis NEJM. 1996;335:99-107. https://doi.org/10.1056/NEJM199607113350206
33. Witkowska-Sędek E, Kucharska A, Rumińska M, Pyrżak B. Thyroid dysfunction in obese and overweight children. Endokrynologia Polska. 2017;68:54-60. https://doi.org/10.5603/EP.2017.0007
34. Reinehr T, Isa A, De Sousa G, Dieffenbach R, Andler W. Thyroid hormones and their relation to weight status. Hormone Research in Paediatrics. 2008;70:51-7. https://doi.org/10.1159/000129678
35. Reinehr T, de Sousa G, Andler W. Hyperthyrotropinemia in obese children is reversible after weight loss and is not related to lipids. J Clin Endocrinol Metabol. 2006;91:3088-91. https://doi.org/10.1210/jc.2006-0095
36. Eliakim A, Barzilai M, Wolach B, Nemet D. Should we treat elevated thyroid stimulating hormone levels in obese children and adolescents? IJPO. 2006;1:217-21. https://doi.org/10.1080/17477160600805006

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2020;10(3):239-44
doi:10.5222/buchd.2020.38243

Özgün Araştırma / *Research Article*

Konjenital Hipotiroidi Olgularının Etiyolojik Değerlendirilmesi

Ayşe Anık
İlkay Bahar Balaban Berber
Tolga Ünüvar
Ahmet Anık

Etiological Evaluation of Congenital Hypothyroidism Cases

ÖZ

Amaç: *Bu çalışmada, konjenital hipotiroidiye neden olan durumun saptanması (kalıcı veya geçici), kalıcı konjenital hipotiroidi olgularında etiyolojik nedenin saptanması ve kalıcı ile geçici hipotiroidiyi öngörmede klinik ve laboratuvar verilerinin rolünün araştırılması amaçlanmıştır.*
Yöntem: *Çalışmaya konjenital hipotiroidi tanısı konarak L-tiroksin tedavisi başlanmış olan ve 3 yaşında tedavisi kesilen olgular alınmıştır. Olguların verileri geriye dönük olarak hastane kayıtlarından elde edilmiştir. Üç yaşında tedavisi kesilen olguların 4 hafta sonra serum tiroid hormonları ölçülmüş ve TSH değeri >10 mIU/mL olan olgular kalıcı hipotiroidi, 6 ay boyunca TSH değeri normal olan olgular ise geçici hipotiroidi olarak kabul edilmiştir.*
Bulgular: *Çalışmaya alınan 63 olgunun 16'sında (9 kız, 7 erkek) kalıcı konjenital hipotiroidi (%25); 47 olguda (22 kız, 25 erkek) geçici konjenital hipotiroidi (%75) saptandı. Kalıcı ve geçici olan gruplar arasında cinsiyet, gebelik haftası, doğum ağırlığı, tanı yaşı, tanı anındaki fizik muayene bulguları, serum sT4, TSH ve başlangıç L-tiroksin dozları açısından fark saptanmadı. Geçici hipotiroidi grubundaki hastaların tamamında tiroid ultrasonografisi normal iken, kalıcı hipotiroidi grubunda 9 hastada (%56) disgenezi, 1 hastada (%6) dishormonogenezis, 6 hastada (%32) ise tiroid ultrasonografisi normal olarak saptandı. Tedavi kesiminde kalıcı hipotiroidi grubunun almakta olduğu L-tiroksin dozu (mcg/kg/gün) geçici hipotiroidi grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (sırası ile 2,8±0,9 ve 1,2±0,5, p<0,001). Kalıcı konjenital hipotiroidiyi öngörmede tedavi kesimindeki L-tiroksin dozunun >2,1 mcg/kg/gün olmasının duyarlılığı %81, özgüllüğü %90 olarak bulundu (p<0,001).*
Sonuç: *Konjenital hipotiroidinin en sık etiyolojik nedeninin geçici hipotiroidiye yol açan durumlar olduğu gösterilmiştir. Tedavi kesimi sırasındaki tiroksin dozunun kalıcı/geçici konjenital hipotiroidi ayırımının yapılmasında en önemli belirleyici olduğu saptanmıştır.*

Anahtar kelimeler: *Konjenital hipotiroidi, geçici, kalıcı*

ABSTRACT

Objective: *The aim of this study was to determine, (i) the cause of congenital hypothyroidism (permanent or transient), (ii) the etiological cause of persistent congenital hypothyroidism and (iii) to investigate the role of clinical and laboratory data in predicting persistent and transient congenital hypothyroidism.*
Method: *Patients with congenital hypothyroidism who were started L-thyroxine treatment and discontinued at the age of 3 years were included in the study. The data of the cases were obtained retrospectively from the hospital records. Serum thyroid hormones were measured of the cases 4 weeks after discontinuation of treatment at the age of 3 years. Patients with TSH> 10 mIU/mL were accepted as permanent hypothyroidism and those with normal TSH value for 6 months were accepted as transient hypothyroidism.*
Results: *A total of 63 patients were included in the study. Permanent congenital hypothyroidism was detected in 16 (25%: 9 females, and 7 males) and transient congenital hypothyroidism in 47 (75%: 22 females, and 25 males) cases. There was no difference between the permanent and transient groups in terms of gender, gestational week, birth weight, age at diagnosis, physical examination findings at the time of diagnosis, serum fT4, TSH levels, and initial L-thyroxine doses. While thyroid ultrasonography was normal in all patients in the transient hypothyroidism group, dysgenesis was detected in 9 (56%), and dyshormonogenesis in 1 (6%) patient. The mean thyroxin dose in permanent congenital hypothyroidism group was significantly higher than the transient group at the time of treatment cessation (2.8±0.9 and 1.2±0.5 mcg/kg/day, p<0.001, respectively). L-thyroxin dose of >2.1 mcg/kg/d was 81% sensitive and 90% specific for predicting permanent congenital hypothyroidism (p<0.001).*
Conclusion: *It has been shown that the most common etiologic cause of congenital hypothyroidism is transient hypothyroidism. Thyroxine dose at the time of treatment cessation was found to be the most important determinant in the differentiation of permanent and transient congenital hypothyroidism.*

Keywords: *Congenital hypothyroidism, transient, permenant*

Received/Geliş: 04.09.2019
Accepted/Kabul: 11.06.2020
Published Online: 22.12.2020

Ahmet Anık
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Çocuk
Endokrinolojisi Bilim Dalı,
Aydın - Türkiye
ahmet.anik@yahoo.com
ORCİD: 0000-0002-7729-7872

A. Anık 0000-0002-0673-3403
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bilim Dalı, Aydın, Türkiye

İ.B. Balaban Berber 0000-0003-4743-0705
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

T. Ünüvar 0000-0002-5517-5030
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı, Aydın, 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

Konjenital hipotiroidi 3000-4000 canlı doğumdan birinde görülen çocukluk çağının en sık endokrin hastalıklarından biridir. Erken dönemde tedavi edilmemesi durumunda kalıcı zeka geriliğine neden olmaktadır [1]. Gelişmiş ülkelerde tarama programları sayesinde konjenital hipotiroidili bebekler erken yaşta tanı ve tedavi almaktadır. Buna rağmen, dünya üzerinde tarama programı olmayan ülkelerde konjenital hipotiroidi mental geriliğin önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir [2]. Altta yatan nedene bağlı olarak konjenital hipotiroidi olguları geçici veya kalıcı olabilmektedir. Tarama programlarının uygulanmadığı dönemlerde veya taramanın ilk dönemlerinde kalıcı olgular (disgenezi ve dishormonogenezis) olguların %90'ından fazlasını oluştururken, tarama programlarının yaygınlaşması ve TSH ölçümlerinin duyarlılığının artmasıyla geçici konjenital hipotiroidi olgularının sıklığı giderek artış göstermiştir. Tarama yapılan bölgelerdeki konjenital hipotiroidi sıklığı 2000-3000 canlı doğumda bir iken, tarama öncesi dönemde bu oranın 6700 canlı doğumda bir olduğu bildirilmiştir [3].

Konjenital hipotiroidi etiyolojisinin saptanması tedavinin süresi açısından önem taşımaktadır [4]. Kalıcı konjenital hipotiroidi sıklıkla tiroid disgenezisi ya da dishormonogenezis nedeniyle oluşur ve bu hastalarda tiroid hormonu tedavisi yaşam boyu devam ettirilmelidir [5,6]. Geçici konjenital hipotiroidinin etiyolojisi multifaktöriyeldir. Geçici hipotiroidi olgularında tedavinin daha erken sonlandırılabileceği durumlar olsa da, klasik olarak bu hastalarda tedavinin 3 yaşına kadar tedavi ettirilmesi ve 3 yaşında değerlendirme yapılması önerilmektedir [5,7,8].

Çalışmamızın amacı, kliniğimizde konjenital hipotiroidi tanısı almış olgularda geçici ve kalıcı hipotiroidi sıklığının saptanması, kalıcı konjenital hipotiroidi olgularında etyolojinin belirlenmesi ve kalıcı-geçici hipotiroidiyi öngörmede laboratuvar verilerinin rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya yenidoğan döneminde konjenital hipotiroidi tanısı konarak L-tiroksin (LT4) tedavisi başlanmış olan ve 3 yaşına ulaşmış olan olgular alınmıştır. Olguların güncel yaşı, tanı yaşı, cinsiyeti, anne ve babası arasındaki akrabalık durumu, gebelik haftası, doğum ağırlığı, annede tiroid hastalığının durumu, tanı anındaki bulgular, iyot maruziyeti, tanı şekli (yenidoğan tarama testi ile ya da rastlantısal olarak), tanı anındaki serbest tiroksin (sT4), TSH düzeyleri, LT4 başlangıç dozlarına ait bilgiler ve tiroid ultrasonografisi (USG) sonuçları geriye dönük olarak dosyalarından kaydedilmiştir. Konjenital hipotiroidisi tanısı Avrupa Çocuk Endokrinoloji Derneği Uzlaşısı ile uyumlu olarak konmuş olup, tanı konan hastalara hemen LT4 tedavisi başlanmıştır [7]. Tanı anında sT4 düşüklüğü olanlarda tedaviye 10-15 mcg/kg/gün olarak başlanmış olup, LT4 dozu serum sT4 ve TSH düzeyine göre ayarlanmıştır.

İzlemde TSH düzeyi sürekli <5 mIU/mL olan ve ultrasonografide ötopik tiroid bezi saptanan hastaların 3 yaşında tedavileri kesilmiştir. Ultrasonografide agenezi veya ektopi saptanan olgular kalıcı konjenital hipotiroidi olarak kabul edilmiş ve LT4 tedavileri hiç kesilmemiştir. Üç yaşında tedavisi kesilen olguların ilaç kesiminden 4 hafta sonra serum tiroid hormonları ölçülmüş ve TSH değeri>10 mIU/L olan olgular kalıcı hipotiroidi olarak değerlendirilip bu olgulara yine LT4 tedavisi başlanmıştır. İlaç kesiminden itibaren 6 ay süresince sT4 ve TSH değerleri normal sınırlarda kalan olgular ise geçici hipotiroidi olarak değerlendirilmiştir.

Serbest T4 (ng/dl) ve TSH (mIU/L) düzeyleri radyoimmunoassay yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. Ultrasonografide rapor edilen ektopi ve hipoplazi disgenezi olarak, volüm artışı ise klinik ve laboratuvar bulgular ile beraber değerlendirilerek dishormonogenezi olarak kabul edilmiştir.

Çalışma için Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (29.08.2019 tarih, 2019/139 No'lu karar).

İstatistiksel Yöntemler

Verilerin analizinde IBM SPSS (IBM Statistical Package for the Social Sciences; Armonk, NY, ABD) 20.0 paket programı kullanıldı. Niceliksel değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadıkları tek örneklem Kolmogorov Smirnov testi ile test edildi.

Normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında, Mann-Whitney U testi, gruplar arasında kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Kalıcı ve geçici BDH ayrımının yapılmasında öngörü ölçütü olarak tedavi kesimi sırasındaki LT4 dozunun eşik değerinin belirlenmesinde ROC analizi yöntemi kullanıldı ve bu eşik değer için duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplandı. Verilere ilişkin tanımlayıcı istatistik veriler normal dağılmayan parametreler için ortanca (minumum-maksimum), normal dağılan parametreler için ortalama ± SDS olarak verildi. p<0,05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 63 olgu alındı. Olguların 31'i kız (%49,2), 32'si erkek (%50,8) idi. Ortalama tanı yaşı 20,5 gün olup, tanı anındaki ortanca sT4 düzeyi 0,72 ng/dL, ortanca TSH düzeyi 37,6 mIU/mL idi (Tablo 1). Olguların 16'sında (9 kız,7 erkek) kalıcı konjenital hipotiroidi (%25); 47'sinde (22 kız, 25 erkek) ise geçici konjenital hipotiroidi (%75) saptandı. Kalıcı ve geçici olan gruplar arasında cinsiyet, gebelik haftası, doğum ağırlığı, tanı yaşı (gün), annede tiroid hastalığının durumu, tanı anındaki fizik muayene bulguları, serum sT4, TSH ve başlangıç LT4 dozları açısından fark saptanmadı. Üç yaşında tedavi kesimi sırasında kalıcı hipotiroidi grubunun almakta olduğu LT4 dozu (mcg/kg/gün) geçici hipotiroidi grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (sırası ile 2,4 ve 1,0 p<0,001) (Tablo 2).

Olguların yalnızca birinde anne ile baba arasında akrabalık vardı ve bu olguda geçici hipotiroidi saptandı. Yenidoğan döneminde bebeğin göbek bakımında iyotlu solüsyon kullanımı açısından bakıldığında, 5 olguda (%7,9) iyotlu solüsyon kullanımı saptandı. İyotlu solüsyon kullanımı olan olguların 3'ünde geçici, 2'sinde ise kalıcı hipotiroidi saptandı.

Geçici hipotiroidi grubundaki hastaların tamamında tiroid ultrasonografisi normal iken, kalıcı hipotiroidi grubunda 9 hastada disgenezi (%56), 1 hastada dishormonogenezis (%6), 6 hastada ise tiroid ultrasonografisi normal (%32) olarak saptandı.

Kalıcı ve geçici hipotiroidi ayrımının yapılmasında öngörü ölçütü olarak tedavi kesimi sırasındaki LT4 dozunun optimal eşik değeri ROC analizi ile >2,1 mcg/kg/gün, eğri altında kalan alan ("area under the ROC curve"-AUC) 0,941 olarak belirlendi ve istatistik-

Tablo 1. Konjenital primer hipotiroidi olgularının klinik ve laboratuvar özellikleri.

Klinik ve Laboratuvar Özellikler	n=63 Ortanca (min-max)
Cinsiyet (n, %)	
Kız	31 (49,2)
Erkek	32 (50,8)
Tanı yaşı (gün)	18 (4-50)
Doğum kilosu (g)	3130 (620-4310)
Gebelik haftası	40 (30-41)
Ağırlık SDS	-0,44 (-2,6-1,5)
Boy SDS	0,15 (-1,7-1,8)
Tanı anında sT4 (ng/dL)	0,72 (0,1-1,9)
Tanı anında TSH (mIU/L)	37,6 (10,1-500)
Başlangıç L-tiroksin dozu (mcg/kg/gün)	12,5 (5-15)
3 yaşındaki ağırlık SDS	-0,50 (-3-2,6)
3 yaşındaki boy SDS	-0,34 (-2,5-1,7)
3 yaşındaki L-tiroksin dozu (mcg/kg/gün)	1,3 (0,4-4,8)

Tablo 2. Geçici ve kalıcı konjenital hipotiroidi olgularının klinik ve laboratuvar özellikleri.

	Geçici Hipotiroidi (n=47)	Kalıcı Hipotiroidi (n=16)	P
Cinsiyet (n, %)			
Kız	22 (46,8)	9 (56,2)	-
Erkek	25 (53,2)	7 (43,8)	
Tanı yaşı (gün)	18 (7-50)	18 (4-49)	0,65
Doğum kilosu (g)	3279 (620-4310)	3005 (1660-3800)	0,78
Gebelik haftası	40 (30-41)	40 (34-40)	0,31
Ağırlık SDS	-0,62 (-2,60-1,52)	-0,31 (-1,90-1,32)	0,67
Boy SDS	0,49 (-0,6-1,78)	-0,07 (-1,67-1,65)	0,06
Tanı anında sT4 (ng/dL)	0,72 (0,09-1,24)	0,84 (0,30-1,90)	0,61
Tanı anında TSH (mIU/L)	36 (10,1-178)	55,6 (13-500)	0,22
Başlangıç L-tiroksin dozu (mcg/kg/gün)	12,5 (6-15)	12,5 (5-15)	0,74
3 yaşındaki ağırlık SDS	-0,500 (-3- 2,55)	-0,505 (-2,19-1,12)	0,81
3 yaşındaki boy SDS	-0,34 (-2,50-1,70)	-0,495 (-2,13-0,90)	0,54
3 yaşındaki L-tiroksin dozu (mcg/kg/gün)	1,0 (0,4-3,0)	2,4 (1,5-4,8)	<0,001

Veriler ortanca olarak verilmiştir. Parantez içinde minimum ve maximum (min-max) değerler verilmiştir.

sel anlamlı bulundu (p<0,001). Bu eşik değer için tanısal duyarlılık %81, özgüllük ise %90 olarak saptandı.

TARTIŞMA

Bu çalışmada konjenital hipotirodi tanısı alan bebeklerde geçici nedenlerin kalıcı nedenlere göre daha sık olduğu gösterilmiştir. Ayrıca 3 yaşına gelindiğinde kullanılan LT4 dozunun 2,1 mcg/kg/gün'den daha yüksek olmasının %81 duyarlılık ve %90 özgüllük ile kalıcı konjenital hipotiroidiyi işaret ettiği gösterilmiştir.

Çalışmamızda, geçici konjenital hipotiroidi tanısı alan grupta literatür ile uyumlu olacak şekilde erkek olgular daha fazlaydı [9-12]. Tüm hastalar beraber değerlendirildiğinde de kız/erkek oranı (31/32) Türkiye'de yapılan önceki çalışmalara benzer olarak değerlendirildi [9,12]. Literatürden farklı olarak tüm grupta erkeklerin daha fazla olması geçici hipotiroidi olan hasta sayısının daha fazla olması ile ilişkilendirildi. Aguiar ve ark.'nın [13] geçici konjenital hipotiroidinin erkeklerde 5 kat daha fazla olduğunu bildirdikleri çalışmalarında geçici konjenital hipotiroidi grubunda kalıcı gruba göre anne yaşı, sezaryen sıklığı ve prematüre retinopati sıklığının daha yüksek olduğu ve TSH yüksekliğinin maternal ve perinatal risk faktörleri ile ilişkili olabileceği rapor edilmiştir. Çalışmamızda, maternal ve perinatal risk faktörleri değerlendirilmediğinden bu konu ile ilgili yorum yapılamamıştır.

Yenidoğan tarama programları ile konjenital hipotiroidinin tanı yaşı belirgin olarak düşmüştür. Çalışmalarda, ortalama tanı yaşı 11-12 gün; ülkemizde 2010 yılında 15,7 gün olarak bildirilmiştir [14-16]. Çalışmamızda, tanı yaşının ulusal verilerimize göre yaklaşık 4 gün daha geç olmasının temel nedeninin çalışmada yer alan prematüre bebeklerin gecikmiş TSH yüksekliği ile ilişkili olabileceği düşünüldü [7].

Konjenital hipotiroidi etiyolojisinde klasik olarak kalıcı nedenler daha sık olarak rapor edilse de son yıllarda geçici konjenital hipotiroidinin sıklığındaki artış dikkat çekmektedir. Messina ve ark. [10] geçici konjenital hipotiroidi prevelansını %36,5 olarak rapor ederken, Ghasemi ve ark. [11] geçici konjenital hipotiroidinin kalıcı hipotiroididen 3-4 kat daha sık olduğunu bildirmişlerdir. Disgenezisi olan çocuklar çalışmaya alınmayıp, ötopik yerleşimli tiroid bezine sahip olan hastalar çalışmaya alındığında geçici hipotiroidi sıklığının %65 olduğu saptanmıştır [17]. Türkiye'de tarama programının sonucu olarak konjenital hipotiroidi sıklığı 1/650 olarak bulunmuştur [14]. Ülkemizde yapılan değişik çalışmalarda, geçici konjenital hipotiroidi sıklığının %30-52 arasında olduğu rapor edilmiştir [9,12,18,19]. Çalışmamızda, geçici hipotiroidi sıklığı %75 ile literatür verilerinden biraz daha yüksek saptanmıştır. Geçici konjenital hipotiroidi sıklığının çalışmalar arasında farklılık göstermesinin nedenleri arasında çalışmaya alınma kriterleri (term vs preterm), geçici hipotiroidiyi tanımlamada farklı TSH eşik değerlerinin kullanılması ve iyot eksikliği gibi durumların önemli rol oynayabileceği düşünülmüştür. Geçici hipotiroidinin nedenleri arasında iyot eksikliği, iyot yüklenmesi veya anneden TSH reseptörlerini bloke edici antikorların fetüse geçişi sayılabilir [5,6,20]. Çalışmamızda, anne ve bebekte TSH reseptörlerini bloke edici antikor düzeyine bakılmadığı için geçici hipotiroidi nedeni olarak annenin otoimmun tiroidit hastalığının sıklığı saptanamamıştır. Ülkemiz iyot durumunu gösteren bir çalışmada, Ege bölgesi iyot düzeyinin normal olduğu bir bölgedir [21]. Bu nedenle olgularımızda geçici hipotiroidinin etiyolojisinde iyot eksikliğinin önemli bir rolü olmadığı düşünüldü. Öte yandan bebeklerin göbek bakımında, annelerde sezaryen sırasında ve normal doğum sonrası bakımda iyotlu solüsyonlar günümüzde hala kullanılmaktadır [22]. Çalışmamızda, dikkat çekici olarak göbek bakımında iyotlu solüsyon kullanımına bağlı hipotiroidi geliştiği düşünülen 5 olgunun 2'sinde hipotiroidinin kalıcı olduğu görüldü. Bu da (i) ülkemizde yenidoğan göbek bakımında iyotlu solüsyonların kullanımının hala önemli bir sağlık sorunu olduğunu, (ii) iyotlu solüsyon kullanımına bağlı gelişen hipotiroidilerin her zaman geçici olmayabileceğini, kalıcı hipotiroidi ile de birliktelik gösterebileceğini düşündürmüştür. Ancak, çalışmamızda, bebeklerde tanı anında idrarda iyot düzeyine bakılmadığı için iyot yüklenmesinin kanıtlanması olası olmamıştır.

Kalıcı konjenital hipotirodinin en sık nedeni tiroid disgenezisidir (%85). İkinci sıklıkta ise dishormonogenezis (%10-15) yer almaktadır [6]. Dishormono-

geneziste enzim eksikliği otozomal resesif olarak kalıtıldığından bu hastaların öyküsünde anne ve baba arasındaki akraba evliliği önemlidir [23]. Literatür bilgisi ile uyumlu olarak çalışmamızda da kalıcı hipotiroidi olgularında en sık neden olarak disgenezi saptandı. Çalışmamızda, yalnızca 1 olguda dishormonogenezis saptanmasının çalışma popülasyonunda akraba evliliğinin az olması ile veya dishormonogenezis tanısı için sintigrafi ve moleküler analiz yöntemlerinin kullanılmaması ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Konjenital hipotiroidi olgularında kalıcı ve geçici ayırımının yapılması, gerek geçici olgulara gereksiz yere tedavi verilmesinin önlenmesi, gerekse de kalıcı hipotiroidi olgularının uygun tedavi almasını sağlamak açısından oldukça önemlidir. Tanı anında etiyolojik değerlendirme amaçlı sintigrafi çekilemeyen veya sintigrafide ötopik tiroid bezi olan olgularda geçici ve kalıcı hipotiroidiyi öngörebilmek için çeşitli ölçütler araştırılmıştır. Bu ölçütler arasında en çok araştırılanlar tanı anındaki serum sT4, TSH düzeyleri ve tanı ile izlemdeki LT4 dozudur. Literatürde bu konu ile ilgili çalışmalar az sayıda olup, bu çalışmalarda da saptanan sonuçlar farklılıklar göstermektedir. Bazı çalışmalarda tanı anındaki sT4'ün, bazı çalışmalarda ise TSH'nin belirleyici olabileceği bildirilmesine karşın, her ikisinin de belirleyici olmadığını belirten çalışmalar da vardır [9,12,19,24-28]. Çalışmamızda, tanı anındaki sT4 ve TSH düzeyinin kalıcı ve geçici hipotiroidi ayırımında ölçüt olmadığı saptanmıştır.

Çalışmamızda, kalıcı ve geçici hipotiroidi ayırıcı tanısı için öngörü ölçütü olarak saptanan tedavi kesimi sırasındaki LT4 dozu eşik değeri 2,1 mcg/ kg/gün olarak bulundu. Bu eşik değer alındığında, konjenital hipotiroidi olgusunun kalıcı veya geçici olma durumunu öngörme olasılığının duyarlılığı %81, özgüllüğü ise %90 idi. Ünüvar ve ark. [12] ile Rabbiosi ve ark. [29] da çalışmamıza benzer şekilde, ilaç kesimi sırasında kalıcı grubun LT4 dozunun geçici gruba göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Literatürde farklı eşik değerler bildirilmiş olmakla birlikte, ülkemizde yapılan bir çalışmada, tedavi kesimi sırasındaki LT4 eşik değeri 1,6 mcg/kg/gün alındığında, bu dozun geçici ve kalıcı hipotiroidiyi öngörmede duyarlılığının %69,6, özgüllüğünün ise %72 olduğu bildirmiştir [9,10,17,30].

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıkları, çalışmanın retrospektif dizayn edilmiş olması ve özellikle kalıcı konjenital hipotioridi grubunda vaka sayısının göreceli olarak az olmasıdır. Ayrıca tiroid fonksiyonlarını etkileyebilecek iyot eksikliği veya fazlalığı, maternal tiroid otoantikorların transplasental geçişi ve tiroid fonksiyonlarını etkileyebilecek maternal ilaç kullanımının değerlendirilememiş olması da diğer kısıtlılıklardır.

Sonuç olarak, bu çalışmada geçici konjenital hipotiroidi sıklığı %75 saptanmış olup, geçici ve kalıcı konjenital hipotiroidinin ayırıcı tanısında öngörü ölçütleri içinde tedavi kesimi sırasındaki LT4 dozunun anlamlı olduğu saptanmıştır.

Etik Kurul Onayı: T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Rektörlüğü Tıp Fakültesi Dekanlığı Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alındı (2019/139).
Çıkar Çatışması: Yoktur.
Finansal Destek: Yoktur.
Hasta Onamı: Retrospektif çalışma olduğu için alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: T.C. Aydın Adnan Menderes University Rectorate Faculty of Medicine Dean's Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee approval was obtained (2019/139).
Conflict of Interest: None.
Funding: None.
Informed Consent: Not obtained due to the retrospectve design of the study.

KAYNAKLAR

1. Gruters A, Krude H. Detection and treatment of congenital hypothyroidism. Nat Rev Endocrinol. 2011;8(2):104-13. https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.160
2. American Academy of P, Rose SR, Section on E, Committee on Genetics ATA, Brown RS, Public Health Committee LWPES, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. Pediatrics. 2006;117(6):2290-303. https://doi.org/10.1542/peds.2006-0915
3. Grosse SD, Van Vliet G. Prevention of intellectual disability through screening for congenital hypothyroidism: how much and at what level? Arch Dis Child. 2011;96(4):374-9. https://doi.org/10.1136/adc.2010.190280
4. Saba C, Guilmin-Crepon S, Zenaty D, Martinerie L, Paulsen A, Simon D, et al. Early Determinants of Thyroid Function

Outcomes in Children with Congenital Hypothyroidism and a Normally Located Thyroid Gland: A Regional Cohort Study. Thyroid. 2018;28(8):959-67. https://doi.org/10.1089/thy.2018.0154
5. Kurtoğlu S, Akın MA. Konjenital Hipotiroidizm. İçinde: Kurtoğlu S, editor. Yenidoğan Dönemi Endokrin Hastalıkları. İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2011.syf.449-73.
6. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:17. https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-17
7. Leger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. Horm Res Paediatr. 2014;81(2):80-103. https://doi.org/10.1159/000358198
8. Asena M, Demiral M, Unal E, Ocal M, Demirbilek H, Ozbek MN. Validity of 6(th) month L-Thyroxine Dose for Differentiation of Transient-Permanent Congenital Hypothyroidism. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2020. https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2020.2019.0170. [Epub ahead of print]
9. Bezen D, Dilek E, Torun N, Tutunculer F. Etiological evaluation of primary congenital hypothyroidism cases. Turk Pediatri Ars. 2017;52(2):85-91. https://doi.org/10.5152/TurkPediatriArs.2017.3989
10. Messina MF, Aversa T, Salzano G, Zirilli G, Sferlazzas C, De Luca F, et al. Early Discrimination between Transient and Permanent Congenital Hypothyroidism in Children with Eutopic Gland. Horm Res Paediatr. 2015;84(3):159-64. https://doi.org/10.1159/000435811
11. Ghasemi M, Hashemipour M, Hovsepian S, Heiydari K, Sajadi A, Hadian R, et al. Prevalence of transient congenital hypothyroidism in central part of Iran. J Res Med Sci. 2013;18(8):699-703.
12. Unuvar T, Demir K, Abaci A, Buyukgebiz A, Bober E. The role of initial clinical and laboratory findings in infants with hyperthyrotropinemia to predict transient or permanent hypothyroidism. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2013;5(3):170-3. https://doi.org/10.4274/Jcrpe.931
13. Aguiar L, Garb J, Reiter E, Visintainer P, Singh R, Allen H, et al. Can One Predict Resolution of Neonatal Hyperthyrotropinemia? J Pediatr. 2016;174:71-7 e1. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.04.011
14. Dilli D, Czbas S, Acican D, Yamak N, Ertek M, Dilmen U. Establishment and development of a national newborn screening programme for congenital hypothyroidism in Turkey. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2013;5(2):73-9. https://doi.org/10.4274/Jcrpe.929
15. Perry RJ, Maroo S, Maclennan AC, Jones JH, Donaldson MD. Combined ultrasound and isotope scanning is more informative in the diagnosis of congenital hypothyroidism than single scanning. Arch Dis Child. 2006;91(12):972-6. https://doi.org/10.1136/adc.2006.096776
16. Hanukoglu A, Perlman K, Shamis I, Brnjac L, Rovet J, Daneman D. Relationship of etiology to treatment in congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(1):186-91. https://doi.org/10.1210/jcem.86.1.7124
17. Park IS, Yoon JS, So CH, Lee HS, Hwang JS. Predictors of transient congenital hypothyroidism in children with eutopic thyroid gland. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2017;22(2):115-8. https://doi.org/10.6065/apem.2017.22.2.115
18. Kara C, Gunindi F, Can Yilmaz G, Aydin M. Transient Congenital Hypothyroidism in Turkey: An Analysis on Frequency and Natural Course. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2016;8(2):170-9. https://doi.org/10.4274/jcrpe.2345
19. Peltek Kendirci HN, Aycan Z, Sagsak E, Keskin M, Cetinkaya S. The evaluation of transient hypothyroidism in patients diagnosed with congenital hypothyroidism. Turk J Med Sci. 2015;45(4):745-50. https://doi.org/10.3906/sag-1404-109
20. LaFranchi SH. Approach to the diagnosis and treatment of neonatal hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(10):2959-67. https://doi.org/10.1210/jc.2011-1175
21. Erdogan MF, Agbaht K, Altunsu T, Ozbas S, Yucesan F, Tezel B, et al. Current iodine status in Turkey. J Endocrinol Invest. 2009;32(7):617-22. https://doi.org/10.1007/BF03346519
22. Keskin M. İyot yüklenmesi ve etkileri. İçinde: Kurtoğlu S, Bayram F, editör. Her yönüyle iyot. Kayseri: M Grup Matbaacılık; 2016.syf.94-7.
23. Grasberger H, Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dyshormonogenesis. Curr Opin Pediatr. 2011;23(4):421-8. https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32834726a4
24. Nair PS, Sobhakumar S, Kailas L. Diagnostic re-evaluation of children with congenital hypothyroidism. Indian Pediatr. 2010;47(9):757-60. https://doi.org/10.1007/s13312-010-0115-1
25. Tamam M, Adalet I, Bakir B, Turkmen C, Darendeliler F, Bas F, et al. Diagnostic spectrum of congenital hypothyroidism in Turkish children. Pediatr Int. 2009;51(4):464-8. https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2008.02790.x
26. Hashemipour M, Hovsepian S, Kelishadi R, Iranpour R, Hadian R, Haghighi S, et al. Permanent and transient congenital hypothyroidism in Isfahan-Iran. J Med Screen. 2009;16(1):11-6. https://doi.org/10.1258/jms.2009.008090
27. Delvecchio M, Faienza MF, Acquafredda A, Zecchino C, Peruzzi S, Cavallo L. Longitudinal assessment of levothyroxine therapy for congenital hypothyroidism: relationship with aetiology, bone maturation and biochemical features. Horm Res. 2007;68(3):105-12. https://doi.org/10.1159/000100373
28. Oron T, Lazar L, Ben-Yishai S, Tenenbaum A, Yackobovitch-Gavan M, Meyerovitch J, et al. Permanent vs Transient Congenital Hypothyroidism: Assessment of Predictive Variables. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(12):4428-36. https://doi.org/10.1210/jc.2018-00362
29. Rabbiosi S, Vigone MC, Cortinovis F, Zamproni I, Fugazzola L, Persani L, et al. Congenital hypothyroidism with eutopic thyroid gland: analysis of clinical and biochemical features at diagnosis and after re-evaluation. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(4):1395-402. https://doi.org/10.1210/jc.2012-3174
30. Park ES, Yoon JY. Factors associated with permanent hypothyroidism in infants with congenital hypothyroidism. BMC Pediatr. 2019;19(1):453. https://doi.org/10.1186/s12887-019-1833-8

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2020;10(3):245-50
doi:10.5222/buchd.2020.63308

Özgün Araştırma / *Research Article*

Pediyatrik Palyatif Bakımda Etiyoloji: Tek Merkez Deneyimi

Nilgün Harputluoğlu
Ünsal Yılmaz
Tanju Çelik

Etiology in Pediatric Palliative Care: A Single Center Experience

ÖZ

Amaç: *Pediyatrik palyatif bakım, yaşamı sınırlayan ve tehdit eden hastalıkları olan tüm çocukların ve ailelerin yaşam kalitesini artırmayı amaçlayan en yüksek bakım düzeyidir. Türkiye'de pediyatrik palyatif bakıma gereksinim duyan çocukların özellikleri bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı, pediyatrik palyatif bakımdaki çocukların özelliklerini ve gereksinimlerini araştırmaktır.*
Yöntem: *Yerel etik kurulunun onaylanmasının ardından Kasım 2018-Kasım 2019 tarihleri arasında Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Çocuk Palyatif Bakımında izlenen çocukların hastane kayıtları retrospektif olarak incelendi.*
Bulgular: *Çalışmaya ortalama yaşları 5,2±4,6 (0,3-17) yıl olan toplam 97 hasta dahil edildi ve bunların %53,6'sı (n=48) erkekti. En sık tanı %39,2 (n=38) ile serebral palsi ve %20,6 (n=20) ile doğumsal metabolizma hastalıkları olarak saptandı. En sık yatış nedeni akciğer enfeksiyonu (%61,9) olup, en sık kullanılan ilaçlar antibiyotikler (%70,1) idi. Servise yatışın ilk 7 gününde mekanik ventilatör ve çocuk yoğun bakım ihtiyacının anlamlı farklı (sırasıyla p=0,020 ve p=0,020) olduğu görüldü.*
Sonuç: *Serebral palsi, metabolik bozukluklar ve kas bozuklukları da dahil olmak üzere çok çeşitli bozuklukları olan çocukların pediyatrik palyatif bakıma gereksinimi vardır. Akciğer enfeksiyonu en sık yatış nedeni olup, servise yatan hastaların erken dönemde daha yakın izlemi gerekmektedir.*

Anahtar kelimeler: *Çocuk, etiyoloji, pediyatrik palyatif bakım*

ABSTRACT

Objective: *Pediatric palliative care is the highest level of care aimed at improving the quality of life of all children and families with life-limiting and threatening diseases. Characteristics of children needing pediatric palliative care in Turkey are unknown. The aim of this study was to investigate the characteristics and needs of children at pediatric palliative care.*
Method: *Following the approval of local ethics committe, hospital records of children followed up at Pediatric Palliative Care Unit of Dr. Behçet Uz Children's Hospital between November 2018 and November 2019 were retrospectively reviewed.*
Results: *A total of 97 patients with a mean age of 5.2±4.6 (0.3-17) years were included in the study, and 53.6% (n=48) of them were male. The most common diagnosis was cerebral palsy in 39.2% (n=38) and congenital metabolic diseases in 20.6% (n=20) of the patients. The most common indication for hospitalization was lung infection (61.9%) and the most frequently used drugs were antibiotics (70.1%). In the first 7 days of hospitalization, the need for mechanical ventilator and child intensive care was significantly different (p=0.020 and p=0.020, respectively).*
Conclusion: *Children with a wide range of disorders, including cerebral palsy, metabolic disorders and muscle disorders, need pediatric palliative care. Lung infection is the most common reason for hospitalization, and patients who are hospitalized should be followed up more closely in the early period.*

Keywords: *Child, etiology, pediatric palliative care*

Received/Geliş: 20.02.2020
Accepted/Kabul: 04.08.2020
Published Online: 22.12.2020

Nilgün Harputluoğlu
SBÜ İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Pediatrik Palyatif Bakım Merkezi, İzmir - Türkiye
nilgunharputluoglu@yahoo.com.tr
ORCİD: 0000-0002-2662-6488

Ü. Yılmaz 0000-0002-7256-8557
SBÜ İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji, İzmir, Türkiye

T. Çelik 0000-0003-3522-9406
SBÜ İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Pediatrik Palyatif Bakım Merkezi, 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

İnovasyon çağının tıp alanındaki etkileri, yaşam süresinin uzamasına neden olmakla birlikte, kronik hastalığa sahip bireylerde artışı beraberinde getirmiştir. Bir başka söylem ile kronik, yaşamı tehdit eden veya yaşamı sınırlayan hastalığa sahip çocuk ve aile sayısında belirgin bir artış görülmüştür [1-3]. Genetik hastalıklar, konjenital anomali, nörometabolik hastalıklar ve kanserli hastalar ile prematüre doğan bebeklerin yaşam süresi uzamıştır. Bu çocukların karmaşık sorunları olmakta, aileler çok farklı sorunlarla yaşamlarını sürdürmektedir [4-6]. Bu hastaların yaşadığı zorluklar ve gereksinimleri diğer hastalardan farklılık göstermektedir. Pediyatrik palyatif bakım (PPB), bugünkü tedavi modaliteleri ile kür şansı olmayan bu hasta grubunun ve ailesinin yaşam kalitesinin artırılmasına odaklanan, fiziksel, ruhsal, sosyal ve manevi gereksinimleri önemseyen en üst düzeyde bir bakım sistemidir [6]. Acı çekmenin önlenmesi ve azaltılması için hastalığın her aşamasında çocuk ve ailenin desteklenmesini hedefler [7-9]. Dünya Sağlık Örgütü, "yaşamı tehdit eden hastalıklarda ortaya çıkan fiziksel, ruhsal, sosyal ve manevi sorunların tanımlanması, doğru değerlendirilmesi ve tedavisinin yapılarak, hastaların ve ailelerinin yaşam kalitesinin artırılması" olarak tanımlamaktadır [7,10]. PPB gerektiren şartların spektrumu geniş ve heterojen olup, hem bütün disiplinleri içermekte hem bütün disiplinlerle işbirliği gerektirmektedir [11,12]. Başlangıçta kanserli çocuklarda gündeme gelmiş olan PPB ile ilgili verilerin çoğu kanserli çocuklarla ilgilidir [13]. Ancak, teknoloji ve tıp alanındaki ilerleme ve gelişmelerle birlikte PPB kapsamı genişlemiş; doğumsal metabolizma hastalıkları, genetik ve nörolojik hastalıklarda da PPB ihtiyacı olduğu görülmüştür [14]. Ülkemizde PPB servislerinde yatan hastaların özellikleri ve gereksinimlerine ait veri bulunmamaktadir. Bu çalışma, ülkemizde PPB servislerindeki hastaların tanımlanması, etiyolojinin bilinmesi ve gereksinimlerin değerlendirilmesine dair yapılan ilk çalışmadır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma 01.12.2018-01.12.2019 tarihleri arasında SBÜ Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi PPB servisinde yatan hastaların kayıtlarının retrospektif olarak incelendiği kesitsel bir çalışmadır. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi üçüncü basamak bir hastane olup, PPB merkezi Kasım 2018'de kurulmuştur. Ülkemizdeki üçüncü PPB merkezi olan kliniğimiz Avrupa ve Amerika'daki örnekleri dikkate alınarak oluşturulmuş ilk ve en büyük merkezdir. Pediyatrik palyatif bakım merkezimiz 17 yataklı olup, üç doktor, sekiz hemşire, dört personel, bir psikolog, bir diyetisyen, bir sosyal hizmet uzmanı, bir fizyoterapist, bir din görevlisi, bir sekreterden oluşan bir ekip çalışması örneğidir. Multi-disipliner ve interdisipliner çalışmayı gerektiren pediatrik palyatif bakım merkezimiz; çocuk yoğun bakım ve evde sağlık birimleri ile koordinasyon içinde çalışmakla birlikte, ülkemiz palyatif bakım yönetmelik ve esaslarına uygun olarak ev tipi mekanik ventilatörü olan hastaları kabul etmekte, klasik ventilatör ile hasta takibi yapılmamaktadır. Çalışmamızın verileri ilk bir yılın verileri olup, hastaların yineleyen yatışları olması nedeniyle yalnızca ilk yatışları ayrı bir hasta olarak alınmış ve bu ilk yatıştaki bulguları değerlendirilmiştir. Olguların demografik verileri, tanıları, kullandıkları cihaz ve teknoloji, semptomları, başvuru nedeni, yatış süresi, kullanılan ilaçlar değerlendirilmiş, istatistiksel analiz SPSS 21.0 programı ile yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren değişkenler için bağımsız gruplarda T-testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler ise Mann-Whitney-U testi kullanılmıştır. Tüm ölçümler "ortalama±standart sapma" olarak gösterilmiştir. Sürekli olmayan değişkenler ki-kare testi kullanılarak değerlendirilmiş ve $p<0.05$ anlamlılık düzeyi esas alınmıştır. Yerel etik kurul onayı alınmıştır (18/7/2019-107).

BULGULAR

Çalışma döneminde PPB servisinde yatan hasta sayısı 98 idi. Bunlardan bir hastada palyatif bakım dışı hastalık saptanması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan olguların yaş ortalaması 5,2±4,6 (0,3-17) yıl olup, %53.6'sı (n=48) erkek idi. En sık rastlanan tanı grubu %40,2 (n=39) ile nörolojik hastalıklar olup, bunu %20,6 (n=20) ile doğumsal metabolizma hastalıkları, %19,5 (n=19) ile primer kas hastalıkları, %12,3 (n=12) ile genetik hastalıklar takip etti. Tablo 1'de primer tanıları sunuldu. Hastaların kullandıkları teknolojik cihaz ve tıbbi malzemeler Tablo 2'de sunuldu. Yatış nedenlerine bakıldığında, olguların %57,3'ü (n=55) enfeksiyon, %14,6'sı (n=14) nöbet geçirme, %9,4'ü (n=9) eğitim, %9,4'ü (n=9) cihaz sorunları, %2,1'i (n=2) yara bakımı ve %7,3'ü (n=7) diğer nedenler (gastrointestinal sistem kanaması, sırt ağrısı, bağlanma ve kabullenme sorunları) ile yatırılmıştı. Akciğer enfeksiyonu %47,9 (n=46) ile en sık görülen enfeksiyon iken, olguların %8,3'ünde (n=8) nöbet ve enfeksiyon birlikteliği saptandı. Olguların primer hastalıklarına ek olarak etkilenen diğer sistem sorunları Tablo 3'te sunuldu. Kullanılan ilaçlara bakıldığında en sık kullanılan ilaçlar %72,1 ile antibiyotikler ve %56,7 ile antiepileptik ilaçlar olup, bunu sırasıyla %40,2 ile antisekretuar ilaçlar, %35 ile analjezikler ve %20,6 ile kas gevşetici (baklofen) ilaçlar takip etti. Olguların yatış gün sayısı ortalama 12,8±1,3 gün olarak saptanmış olup, serviste 7 gün ve daha az süreyle yatan hastalarda mekanik ventilatör gereksinimi ve yoğun bakıma gidişin, 7 günden daha fazla yatan hastalara göre anlamlı yüksek olduğu saptandı (sırasıyla p=0,020 ve p=0,020). Spinal muskuler atrofi (SMA) tanısı alan hastaların diğer hastalara göre 7 günden uzun yattığı; oral beslenen olguların ise 7 günden kısa süre yattığı saptandı. Yatış süresine göre hastaların özellikleri Tablo 4'te sunuldu. Çalışmaya dahil edilen hastalardan 3'ü (%9,3) mekanik ventilasyon gereksinimi olması nedeniyle çocuk yoğun bakım ünitesine devredilmiş olup, çalışma süresinde ölüm olmadı.

Tablo 1. PPB servisinde yatan çocukların tanıları (n=97).

Hastalık	Hasta (n=97)
Santral sinir sistemi hastalıkları	
Serebral palsi	29
Demyelinizan hastalık	2
Nörometabolik hastalıklar	7
Meningomyelosel	1
Metabolik hastalıklar	
Mitokondrial sitopati	3
Tay-sachs	2
Argininosüksinat liyaz	1
Mukopolisakkaridoz tip 2	1
Fenilketonüri	2
Sapozin A eksikliği	1
Piruvat dehidrojenaz eksikliği	1
Sülfit oksidaz eksikliği	1
Gm2 protein aktivatör eksikliği	1
Icell hastalığı	1
Mit.DNA deplesyon sendromu	1
Kobalamin B defekti	1
Sandoff hastalığı	1
Krabbe hastalığı	1
Sfingolipidoz	1
Surfaktan protein eksikliği	1
Kas hastalıkları	
Spinal muskuler atrofi	13
Konjenital muskuler distrofi	4
Nöromuskuler hastalık	2
Genetik hastalıklar	
Genetik sendromlar	4
Down sendromu	2
Epidermolizis büllosa	1
Haddad sendromu	2
Harscfield hastalığı	1
Kistik fibrozis	2
Diğer	
Tek ventrikül	2
Trafik kazası	1
CO intoksikasyonu	1
Konjenital CMV enfeksiyonu	2
Prematürite	1

Tablo 2. PPB hastalarının tıbbi malzeme ve teknolojik cihaz kullanımı (n=97).

	Oksijen (n)	ev-MV (n)	NG sonda (n)	Gastrostomi (n)
Santal sinir sistemi hastalıkları (n=39)	3 (%3)	1 (%1)	10 (%10)	13 (%13)
Metabolik hastalık (n=20)	2 (%2)	4 (%4)	10 (%10)	5 (%5)
Kas hastalıkları (n=19)	3 (%3)	10 (%10)	8 (%8)	7 (%7)
Genetik hastalıklar (n=13)	2 (%1)	1 (%1)	7 (%7)	-
Diğer (n=7)	2 (%2)	3 (%3)	4 (%4)	1 (%1)

Tablo 3. PPB hastalarının sistem sorunları (n=97).

Ek sorunlar	SSS hastalıkları n=37 (%)	Metabolik hastalık n=20 (%)	Primer kas hastalıkları n=19 (%)	Genetik hastalıklar n=13 (%)	Diğer n=7 (%)
Nefrolojik					
Normal	27 (73,0)	17 (85,0)	17 (89,5)	9 (69,2)	6 (85,7)
Tübülopati	-	-	-	1 (7,7)	-
Hidronefroz	6 (16,2)	2 (10,0)	2 (10,5)	3 (23,1)	1 (14,3)
KBH	2 (5,4)	-	-	-	-
Nefropati	2 (5,4)	1 (5,0)	-	-	-
Kardiyolojik					
Normal	34 (91,9)	18 (90,0)	15 (78,9)	10 (76,9)	6 (85,7)
KMP	1 (2,7)	1 (5,0)	-	1 (7,7)	-
HT	2 (5,4)	1 (5,0)	2 (10,5)	-	-
KKH	-	-	2 (10,5)	2 (15,4)	1 (14,3)
Nörolojik					
Yok	6 (16,2)	5 (25,0)	11 (57,9)	9 (69,2)	5 (71,4)
Nöbet	31 (83,8)	15 (75,0)	8 (42,1)	4 (30,8)	2 (28,6)
Enfeksiyon					
Yok	5 (13,5)	4 (20,0)	5 (26,3)	2 (15,4)	3 (42,9)
ÜSYE	1 (2,7)	1 (5,0)	1 (5,3)	1 (7,7)	-
ASYE	27 (73,0)	12 (60,0)	11 (57,9)	6 (46,2)	3 (42,9)
ÜSE	3 (8,1)	-	1 (5,3)	1 (7,7)	1 (14,3)
AGE	1 2,7)	2 (10,0)	1 (5,3)	-	-
Otit	-	1 (5,0)	-	1 (7,7)	-
Katater	-	-	-	2 (15,4)	-

TARTIŞMA

Bu çalışma, ülkemizde, PPB servisinde yatan hastaların etyolojisine ve gereksinimlerine dair yapılan ilk çalışmadır. Çalışmanın bulguları çok farklı hastalık gruplarının PPB gereksinimi olduğunu ve bu hastaların da çok farklı gereksinimleri olduğunu göstermiştir.

Pediatrik palyatif bakım ilk olarak onkolojik hastalarda gündeme gelmiş olmakla birlikte, günümüzde çok çeşitli hastalıklarda uygulanmaktadır. Çalışmamızda, santral sinir sistemi hastalıkları ve primer kas hastalıkları başta olmak üzere nöromuskuler hastalıklar ile doğumsal metabolizma hastalıklarının en sık palyatif bakım gereksinimine yol açan hastalıklar olduğu saptanmıştır. Literatürden yüksek saptadığımız oranlar onkolojik hasta yatırılmaması nedeniyle olabileceği gibi nöroloji ve metabolizma kliniklerinin PPB'a olan inancı da bu durum üzerinde etkili olabilir. Çalışmamızda, genetik hastalıklar, kardiyopulmoner ve gastrointestinal hastalıkların düşük oranda saptanması Türkiye'de ilk merkez olması nedeniyle PPB kapsamı ve bu hastaların PPB gereksinimi ile ilgili farkındalığın az olması nedeniyle olabilir [15]. Literatürde onkolojik hastalar %20 oranında bildirilmektedir [13,15]. Yeterli eğitim alınmadan ve deneyim kazanılmadan onkolojik olgular kabul edilmemiş olduğundan çalışmamızda onkolojik çocuklara dair veri bulunmamaktadır. Bu konuda ileride yapılacak olan çalışmalar ile veri akışı sağlanabilir. Neonatal palyatif bakım desteğinin yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde verilmesi gerektiği ve bunun önemi vurgulanmıştır [16]. Hastanemizde yenidoğan yoğun bakım hastalarının taburculuk sonrası izlemleri de PPB tarafından yapılmıştır.

PPB ihtiyacı olan çocukların gastrointestinal, solunum ve nörolojik semptomları baskındır ve çoğu inatçıdır. Hastaların çoğu nörolojik semptomlar, solunumsal semptomlar ve enfeksiyonlar nedeniyle hastaneye yatmaktadır. Nörolojik semptomlardan nöbet, dirençli seyretmekte ve çoklu ilaç kullanımını gerektirmektedir [16]. Epilepsi sıklığı serabral palsi hastalarında %41,4 oranında, doğumsal metabolizma hastalığı olan çocuklarda %75 olarak bildirilmiştir [17-20]. Çalışmamızda, hastaların ağırlıklı olarak serebral palsi ve doğumsal metabolizma hastalığı olması nedeniyle epilepsi sıklığı %65,5 saptanmış olup, literatürle uyumlu bulundu. Elektroensefalogram (EEG) bulguları da bunu desteklemektedir [21].

Tablo 4. Yatış sürelerine göre olguların değerlendirilmesi (n=97).

Özellik	≤7 gün	>7 gün	p değeri
Cinsiyet, n (%)			0,863
Kız	16 (45,7)[a]	29 (47,5)[a]	
Erkek	19 (54,3)[a]	32 (52,5)[a]	
Yatış nedeni, n (%)			0,753
Enfeksiyon	18 (51,4)[a]	37 (60,7)[a]	
Cihaz	4 (11,4)[a]	5 (8,2)[a]	
Eğitim	4 (11,4)[a]	5 (8,2)[a]	
Nöbet	4 (11,4)[a]	10 (16,4)[a]	
Diğer	4 (11,4)[a]	3 (4,9)[a]	
Yara bakımı	1 (2,9)[a]	1 (1,6)[a]	
Mekanik ventilator			0,020*
Evet	3 (8,6)	-	
Hayır	32 (91,4)[a]	61 (100,0)[b]	
Yoğun bakıma gidiş			0,020*
Evet	3 (8,6)	-	
Hayır	32 (91,4)[a]	61 (100,0)[b]	
Tanı grupları			0,201
Solunumsal hastalık	4 (11,4)[a]	3 (4,9)[a]	
SSS hastalığı	13 (37,1)[a]	24 (39,3)[a]	
Genetik hastalık	6 (17,1)[a]	7 (11,5)[a]	
Metabolik hastalık	9 (25,7)[a]	11 (18,0)[a]	
Kas hastalıkları	3 (8,6)[a]	16 (26,2)[b]	
Solunum şekli			0,338
Normal	23 (65,7)[a]	34 (55,7)[a]	
Destekli	12 (34,3)[a]	27 (44,3)[a]	
Beslenme şekli			0,056
Oral	17 (48,6)[a]	15 (24,6)[b]	
Nasogastrik sonda	11 (31,4)[a]	28 (45,9)[a]	
Gastrostomi	7 (20,0)[a]	18 (29,5)[a]	
Kalp hastalığı			0,616
Normal	30 (85,7)[a]	53 (86,9)	
Kardiyomyopati	2 (5,7)[a]	1 (1,6)	
Hipertansiyon	1 (2,9)[a]	4 (6,6)	
Konjenital kalp hast.	2 (5,7)[a]	3 (4,9)	
Böbrek hastalığı			0,227
Normal	27 (77,1)[a]	49 (80,3)[a]	
Tübülopati	1 (2,9)	-	
Hidronefroz	4 (11,4)[a]	10 (16,4)[a]	
Kronik böbrek hast.	2 (5,7)	-	
Nefropati	1 (2,9)[a]	2 (3,3)[a]	
Epilepsi			0,090
Yok	17 (48,6)[a]	19 (31,1)[a]	
Var	18 (51,4)[a]	42 (68,9)[a]	

PPB gereksinimi olan çocuklarda solunum semptomları da sıklıkla vardır [18-20]. Çeşitli akciğer hastalıklarına ek olarak, kas hastalıkları ve/veya merkezi sinir sisteminin geri dönüşsüz etkilenimi nedeniyle düzensiz solunum da dahil olmak üzere solunum bulguları olan çocukların sık olduğu bildirilmiştir [18,20,22]. Bu hastalarda oksijen desteği, trakeostomi, non-invazif ventilasyon ve ev tipi mekanik ventilasyon desteği gerekmektedir. Ev tipi MV kullanımı bu hastalarda %13,1 oranında bildirilmiş olup, çalışmamızdaki oranlar literatürle benzer oranlarda saptanmıştır [14].

PPB servisleri için ağrı yönetimi ve ağrı tedavisi en önemli konu olmuş, ağrı konusu ön planda tutulmuştur [23]. Bu durum PPB merkezlerinin kanserle gündeme gelmiş olması nedeniyle olabilir. Ancak, son yıllarda yapılan çalışmalar PPB kapsamını genişletmiştir [14]. Çalışmamızda en çok kullanılan ilaç grubunun antibiyotikler ve antiepileptikler olması PPB servisinin henüz bir yıllık deneyimi olması, onkolojik hasta grubunun kabul edilmemesi nedeniyle olabilir. Çalışmamızda, analjezik kullanımı %35 oranında saptanmış olup, sırasıyla parasetamol ve ibuprufen kullanıldığı saptanmıştır.

Kronik hastalığı olan çocuklarda primer hastalığına ek olarak diğer sistem bulguları da eşlik etmekte ve semptom yükünü artırmaktadır. Çalışma grubunun %13,3'ünde kardiyolojik, %20'sinde nefrolojik sorunların eşlik etmesi kronik hastalığı olan PPB hastaları için şaşırtıcı değildir ve literatür ile desteklenmektedir [18,20].

Yatış sürelerinin incelendiği çalışmamızda yatışın erken döneminde klasik ventilatör gereksinimi ve çocuk yoğun bakım ihtiyacının daha fazla olduğu görülmüştür. Bu durum kronik hastalığın akut bulgularla başvurusunda hastaların daha yakın izlenmesi gerektiğini düşündürmüş, uzun süreli yatışlarda akut kötüleşmenin daha az olduğunu göstermiştir. Çocuk yoğun bakım gereksiniminin %3 saptandığı ve ölüm olmadığı düşünüldüğünde pediyatrik palyatif bakım kronik hastalığı olan çocuklar için uygun bir bakım olarak görünmektedir. Yine oral beslenebilen olguların yatış sürelerinin diğer hastalardan daha kısa olması, teknolojik cihaz ve tıbbi malzeme kullanan olguların daha uzun süreli yatış gerektirmesi hem solunum hem beslenme için kullanılan teknolojik cihaz ve malzeme kullanan olguların palyatif bakıma daha fazla gereksinim duyduğunu göstermiştir.

Pediyatrik palyatif bakım kliniğinin yeni kurulmuş olması, onkolojik hastaların kabul edilmemesi ve hasta sayısının yetersiz olması çalışmamızın kısıtlayıcı yönleridir. PPB'da gereksinimleri tam olarak belirlemek ve ele almak için daha büyük ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Nörolojik ve metabolik hastalıklar başta olmak üzere pek çok farklı hastalık palyatif bakım gereksinimine yol açabilir. Palyatif bakım servisine yatan hastaların erken dönemde çocuk yoğun bakım gereksinimi olması nedeniyle daha yakın izlemi gerekmektedir.

Etik Kurul Onayı: SBÜ. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alındı (2019/339).
Çıkar Çatışması: Yoktur.
Finansal Destek: Yoktur.
Hasta Onamı: Katılımcılardan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınmıştır.

Ethics Committee Approval: SBÜ. Izmir Dr. Behçet Uz Pediatric Diseases and Surgery Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee approval was obtained (2019/339).
Conflict of Interest: None.
Funding: None.
Informed Consent: Informed consent form was received from the participants.

KAYNAKLAR

1. Özer Ö, Şantaş F. Kamunun sunduğu evde bakım hizmetleri ve fi nansmanı. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2012;3:96-103.
2. Ülgen Tekerek N, Dursun A, Akyıldız BN. Çocuklarda ev tipi mekanik ventilasyon uygulamaları:Erciyes Üniversitesi deneyimi. Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi. 2017;15:28-33. https://doi.org/10.4274/tybdd.57070
3. Preutthipan A. Home mechanical ventilation in children. Indian J Pediatr. 2015;82:852-9. https://doi.org/10.1007/s12098-015-1842-z
4. Field MJ, Behrman RE. Institute of Medicine (U.S.). Committee on Palliative and End-of-Life Care for. When children die: improving palliative and end-of-life care for children and their families, National Academy Press, Washington DC 2003.
5. Review of Children's and Young Person's Palliative Care in the Western Health and Social Services Board Area. Available at: www.whssb.org/reports/pdfversions/PalliativeCareReview/PalliativeCareReport 05,11,2019.
6. National Consensus Project for Quality Palliative Care.Clinical Practice Guidelines for Quality Palliative Care. 2004. Available at: www.nationalconsensusproject.org.
7. World Health Organisation (WHO). Definition of palliative care. Erişim Linki: www.who.int/cancer/palliative/deffinition/ en. Son Erişim Tarihi: 05.11.2019.
8. ACT and the Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH). http://www.act.org.uk/content/view/77/127/ (Accessed on March 15, 2008).
9. Fraser J, Harris N, Berringer AJ, et al. Advanced care planning in children with life-limiting conditions the Wishes Document. Arch Dis Child. 2010;95:79. https://doi.org/10.1136/adc.2009.160051
10. Bağ B. Almanya örneğinde sağlık sisteminde palyatif bakım uygulamaları. Türk Onkoloji Dergisi. 2012;27:142-9.
11. Avrupa Palyatif Bakım Derneği (EAPC) Görev Gücü IMPaCCT: Avrupa'daki pediatrik palyatif bakım standartları. Avrupa Palyatif Bakım Dergisi. 2007;14:2-7.
12. Benini F, Trapanotto M, Spizzichino M, Lispi L, Pozza A, Ferrante A. Palyatif bakım için uygun olan çocuklarda yatış . J. Palliat Med. 2010;13(6):711-7. https://doi.org/10.1089/jpm.2009.0308
13. Fraser LK, Miller M, Hain R, Norman P, Aldridge J, McKinney PA, Parslow RC. Rising national prevalence of life-limiting conditions in children in England. Pediatrics. 2012;129:923-9. https://doi.org/10.1542/peds.2011-2846
14. Feudtner CI, Kang TI, Hexem KR, Friedrichsdorf SJ, Osenga K, Siden H et al. Pediatrik palyatif bakım hastaları: Prospektif çok merkezli bir kohort çalışması. Pediatrics. 2011;127(6):1094-101. https://doi.org/10.1542/peds.2010-3225
15. Harold S. Pediatric Palliative Care for Children with Progressive Non-Malignant Disease. Children. 2018;5:2-9. https://doi.org/10.3390/children5020028
16. Özel Ş, Tayman C, Korkut S, Çakar EŞ, Üstün YE. Yenidoğan Yoğun bakım Ünitelerinde Palyatif Bakımın Önemi ve Gerekliliği. Ahi Evran Med J. 2018;2:39-44.
17. Bender HU, Riester MB, Borasio GD, Fuhrer M. "Let's bring her home first."patient characteristics and place of death in specialized pediatric palliative home care. J Pain Symptom Manag. 2017;54:159-66. https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2017.04.006
18. Fraser LK, Lidstone V, Miller M, Aldridge J, Norman P, McKinney PA, Parslow RC. Patterns of diagnoses among children and young adults with life-limiting conditions: a secondary analysis of a national dataset. Palliat Med. 2014;28:513-20. https://doi.org/10.1177/0269216314528743
19. Jarvis S, Parslow RC, Carragher P, Beresford B, Fraser LK. How many children and young people with life-limiting conditions are clinically unstable? A national data linkage study. Arch Dis Child. 2017;102:131-8. https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-310800
20. Kulak W, Sobaniec W. Risk factors and prognosis of epilepsy in children with cerebral palsy in north-eastern Poland. Brain & Development. 2003:27:499-506. https://doi.org/10.1016/S0387-7604(03)00040-8
21. Kabakup N, Açık Y, Kurt A, Özdiller DŞ, Kurt AN, Aygün D. Serebral palsili hastaların demografik, etiyolojik ve klinik özellikleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2005;48:125-9.
22. Hoell JI, Warfsmann J, Gagnon G, Trocan L, Balzer S, Oommen PT, Borkhardt A, Janssen G, Kuhlen M. Palliative care for children with a yet undiagnosed syndrome. Eur J Pediatr. 2017;176(10):1319-27. https://doi.org/10.1007/s00431-017-2991-z
23. Downing J, Jassal SS, Mathews L, Brits H, Friedrichsdorf SJ. Pediatric pain management in palliative care. Pain management. 2015;5:23-35. https://doi.org/10.2217/pmt.14.45

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2020;10(3):251-9
doi:10.5222/buchd.2020.69320

Özgün Araştırma / *Research Article*

Do Intratumoral and Peritumoral Apparent Diffusion Coefficient (ADC) Values Have A Role in the Diagnosis of Pediatric Brain Tumors?

İntratümöral ve Peritümöral ADC (Apperent Diffusion Coefficient) Değerlerinin Pediatrik Beyin Tümörlerinin Tanısında Önemi Var mıdır?

Güleç Mert Doğan
Ahmet Sığırcı
Sevgi Taşolar
Aslınur Cengiz
Hilal Er Ulubaba
Selami Çagatay Önal
Neşe Karadağ

ABSTRACT

Objective: *The motion of water particles within biological tissues, which is called random Brownian motion, is detected at the microscopic level by Diffusion-Weighted Imaging (DWI) sequence of Magnetic Resonance Imaging technique. The Apparent Diffusion Coefficient (ADC) calculated on DWI has been used for thediagnosis and grading of tumors. The purpose of this study was to evaluate of ADC values in the differential diagnosis of supratentorial and infratentorial pediatric brain tumors and to reveal the difference of peritumoral ADC measurements of pediatric patients from adult patients.*
Method: *All of the 56 pediatric patients included in this retrospective study had lesions >1 cm in diameter on magnetic resonance images and all of the diagnosies were confirmed by histopathology. Intratumoral and peritumoral ADC values and ratios were measured in diffusion- weighted magnetic resonance images.*
Results: *The 58.9% (n=33) of these tumors were supratentorial and 41.1% (n=23) of them were infratentorial. ADC values and ADC ratios were significantly lower in high-grade tumors than low-grade tumors (p<0.05). Peritumoral ADC values in high-grade tumors were lower than low- grade tumors (p<0.05). The cut-off value of the ADC ratio between these two groups was 1 and the ADC cut-off value was 1.1x10^3/mm^2/s.*
Conclusion: *In the differentiation of low-, and high-grade pediatric brain tumors, cut-off values of 1.1x10^3 /mm^2/s for ADC Value and 1.0 for ADC Ratio may be useful. Although, peritumoral ADC values differ in children compared to the adult group, both intratumoral and peritumoral ADC values can aid in grading pediatric brain tumors.*

Keywords: *Apparent diffusion coefficient, brain tumor, magnetic resonance imaging*

ÖZ

Amaç: *Rasgele Brown hareketi olarak adlandırılan biyolojik dokulardaki su parçacıklarının hareketi, Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG) tekniği ile mikroskopik düzeyde tespit edilebilir. DAG üzerinde hesaplanan Görünen Difüzyon Katsayısı (ADC) tümörlerin tanısı ve derecelendirmesinde kullanılmıştır. Bu çalışmanın amacı, supratentoriyal ve infratentoriyal pediatrik beyin tümörlerinin ayırıcı tanısında ADC değerlerini değerlendirmek ve pediatrik hastaların peritümöral ADC ölçümlerinin yetişkin hastalardan farkını ortaya koymaktır.*
Yöntem: *Çalışmada, retrospektif olarak, beyin manyetik rezonans görüntülerinde, >1 cm'den büyük tümörü olan ve histopatolojik tanısı bulunan 56 hastanın difüzyon ağirlikli görüntülerinden intratümöral ve peritümöral Apparent Diffusion Coefficient (ADC) değerleri ve ADC oranları ölçüldü.*
Bulgular: *Tümörlerin %58,9'u (n=3) supratentoriyal, %41,1'i (n=23) infratentoriyal olarak bulundu. ADC değerleri ve ADC oranları yüksek dereceli tümörlerde düşük dereceli tümörlere göre anlamlı olarak düşük bulundu (p<0,05). Peritümöral ADC değerleri de yüksek dereceli tümörlerde düşük dereceli tümörlerden daha düşük bulundu (p<0,05). Bu iki grup arasındaki ADC oranının kestirim değeri 1 ve ADC değerinin cut-off değeri 1.1x10^3/mm^2/s idi.*
Sonuç: *Düşük ve yüksek dereceli pediyatrik beyin tümörlerinin ayırımında ADC Değeri için 1,1x10^3/mm^2/s ve ADC Oranı için 1,0 kestirim değerleri yararlı olabilir. Peritümöral ADC değerleri çocuklarda yetişkin grubuna göre farklılık gösterse de, hem intratümöral hem peritümöral ADC değerleri pediyatrik beyin tümörlerinin derecelendirilmesine yardımcı olabilir.*

Anahtar kelimeler: *Aşikar difüzyon katsayısı, beyin tümörü, manyetik rezonans görüntüleme*

Received/Geliş: 17.03.2020
Accepted/Kabul: 19.06.2020
Published Online: 22.12.2020

Güleç Mert Doğan
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Radyolojisi Anabilim Dalı,
Malatya - Türkiye
✉ dr_gulecmert@hotmail.com
ORCİD: 0000-0002-2305-9625

A. Sığırcı 0000-0001-9221-0002
S. Taşolar 0000-0002-9836-6814
A. Cengiz 0000-0002-9654-2298
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Radyolojisi Anabilim Dalı,
Malatya, Türkiye

H. Er Ulubaba 0000-0003-2124-4525
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Radyoloji Anabilim Dalı,
Malatya, Türkiye

S.Ç. Önal 0000-0002-1216-2301
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Beyin Cerrahisi Anabilim Dalı,
Malatya, Türkiye

N. Karadağ 0000-0003-0886-8122
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Patoloji Ana.ilim Dalı,
Malatya, 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

In childhood the second most frequent tumors are the central nervous system (CNS) tumors [1]. Ninety percent of these CNS tumors are intracranial, and in pediatric patients posterior fossa is the specific localization for half of them [2]. Histopathology is the definitive diagnosis method for pediatric brain tumors (PBT). Medical imaging modalities can cause better survival rates by leading to better treatment choices, if the diagnostic accuracy of medical imaging increases and correlates with histopathology by preventing overtreatment and undertreatment [3].

The motion of water particles within biological tissues, which is called random Brownian motion, is detected at the microscopic level by Diffusion-Weighted Imaging (DWI) sequence of Magnetic Resonance Imaging (MRI) technique. The Apparent Diffusion Coefficients (ADCs) calculated on DWI has been used for diagnosis and grading of tumors [4,5]. In previous studies, it has been shown that both cellularity and edema are reflected by ADC values [6]. Every surgical intervention, such as biopsy has significant risks; however, it may be possible to classify the tumors as low and high grade by using DWI without these risks.

Although there are many studies in the literature regarding the correlation of ADC values with the histopathological diagnosis of brain tumors, most of them have been conducted with adult patients. Also, most of the studies done in the pediatric group are related to the differentiation of the tumors in the infratentorial area [7,8]. In addition, there are fewer studies about the use of ADC value in the histopathological differentiation of supra- and infratentorial pediatric brain tumors and the researchers state that further studies should be done in this field [9-11].

In addition to intratumoral ADC measurements, ADC values calculated from the peritumoral area, especially from the edematous area have been also used in the histopathological differentiation of brain tumors [12,13]. In all of these studies it is stated that higher ADC values in the peritumoral zone are associated with lower ADC values in the intratumoral area. However, no study has been found on peritumoral ADC values calculated specifically for pediatric patients in the literature.

In this study, we aim to evaluate the ADC values in the differential diagnosis of supratentorial as well as infratentorial pediatric brain tumors and contribute to the literature.

We also aim to reveal the difference of peritumoral ADC measurements of these brain tumors of pediatric patients from brain tumors of adult patients.

MATERIAL and METHODS

Patient selection:

This retrospective study includes 56 pediatric patients, who had lesions at infratentorial or supratentorial localizations of the brain. All of the patients were diagnosed between 2012 and 2019 using MRI. The study is compliant with the Helsinki Declaration and was approved by the institutional ethics committee. All of the patients included in this study had lesions >1 cm in diameter on MRI and all of the diagnoses were confirmed by histopathology. Cases having pseudotumors, cases without DWI/ADC signals in imaging protocol and cases not operated in our hospital and had not any histopathologic examination results were not included in our study.

Magnetic resonance imaging

All images in this study were obtained with 1.5-T (Siemens, Magnetom-Avanto) and 3-T (Siemens, Magnetom-Skyra) MRI both using a standard head coil. Pre-contrast and post-contrast T1-weighted images (T1-WI), T2-weighted images (T2-WI), Fluid Attenuated Inversion Recovery and DWI sequences were included in the MRI protocol. Only in 2 cases MR images did not have contrast- enhanced T1-W1 sequences. Diffusion gradients with b-values of 0 and 1000 s/mm^2 were applied in the x, y, and z directions. The ADC maps were generated automatically by the MR images.

Regions of interest (ROIs)

In our study, ADC values were evaluated by two pediatric radiologists, who did not know histopathological diagnoses. ADC values and ADC ratios were evaluated as described below.

1. The evaluation was based on contrast-enhanced T1 images, except for 2 patients not having contrasted images.

2. In contrasted sections, calculations were made from the region corresponding to the most contrasted section of the tumor. Particular attention was paid not to make measurements from cystic and calcific areas. T2-WI was used in 2 patients not having contrasted images. Measurements were made from the region corresponding to the solid area at T2WI.

3. ADC value was obtained as follows: From each field measurements were made 3 to 5 times, and the average of them was designated as ADC value. Also each ROI was about 5 to 10 mm^2 (Figures 1 and 3).

4. ADC ratio was estimated as follows: One ADC measurement was made from normal parenchymal tissue symmetrical to the lesion and this value was compared to the ADC value we calculated from the lesion. ROI was placed in the normal-appearing contralateral cerebellar gray matter for the infratentorial tumors and in the normal-appearing contralateral white matter for supratentorial tumors. (Figures 2B, and 4A)

5. Peritumoral ADC values of all tumors were calculated by the same method. The measurements were done from approximately 1 cm periphery of the lesion, whether they contain peritumoral edema area or not (Figure 2A, Figure 4B).

6. "High-grade tumors" included WHO-III and IV tumors and "low-grade tumors" WHO-I and II tumors, which were classified histologically according to the WHO criteria [14].

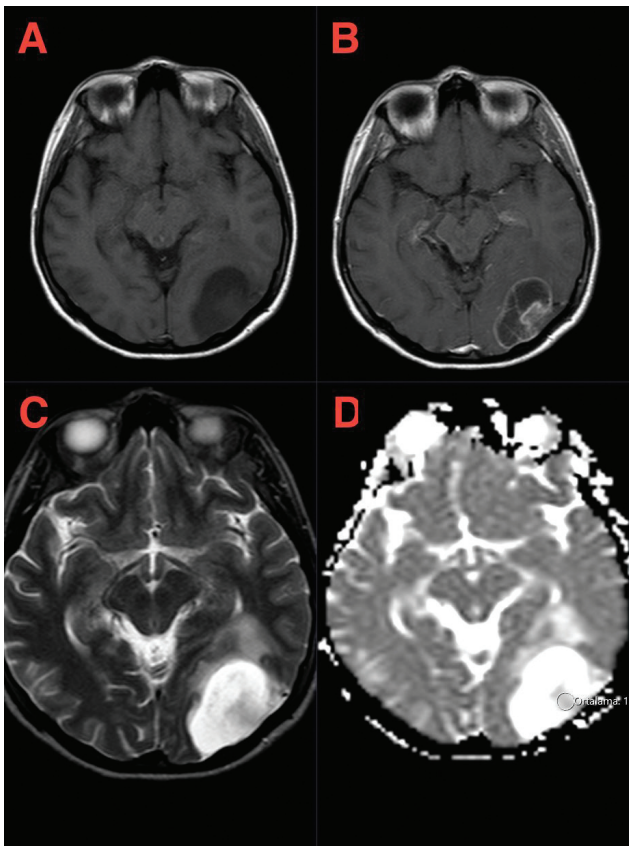


Figure 1. Brain MRI. A. T1W noncontrast. B.T1W contrast-enhanced. C.T2W. D. ADC Images. Intratumoral ADC measurement of a 5 years old girl who has pilocytic astrocytoma at posterior parietal lobe.

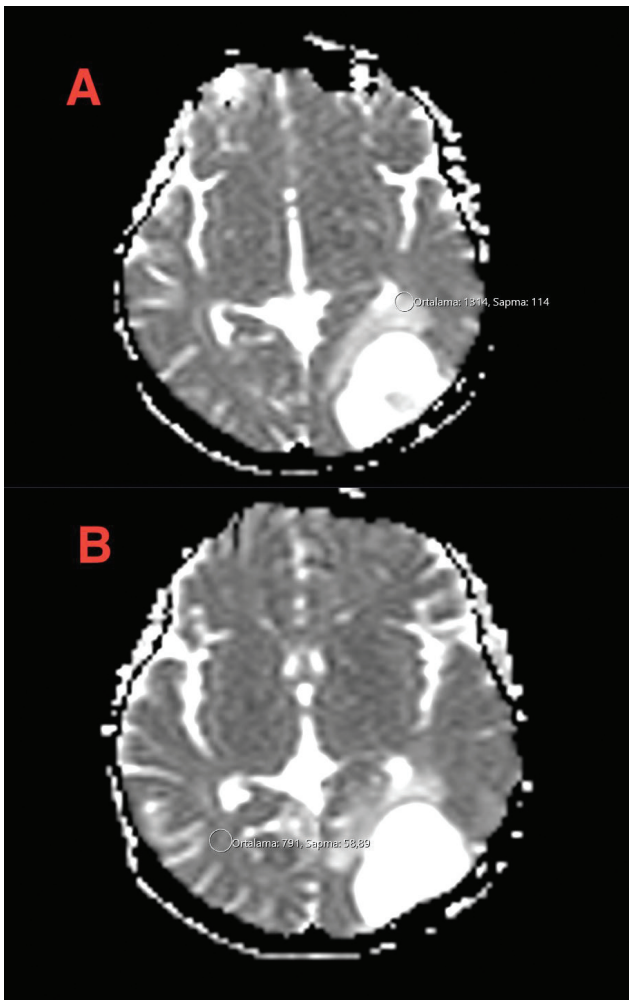


Figure 2. Brain MRI. A. ADC Image. Peritumoral ADC measurement. B. ADC Image. ADC measurement of the normal parenchymal tissue in the lesion symmetry.

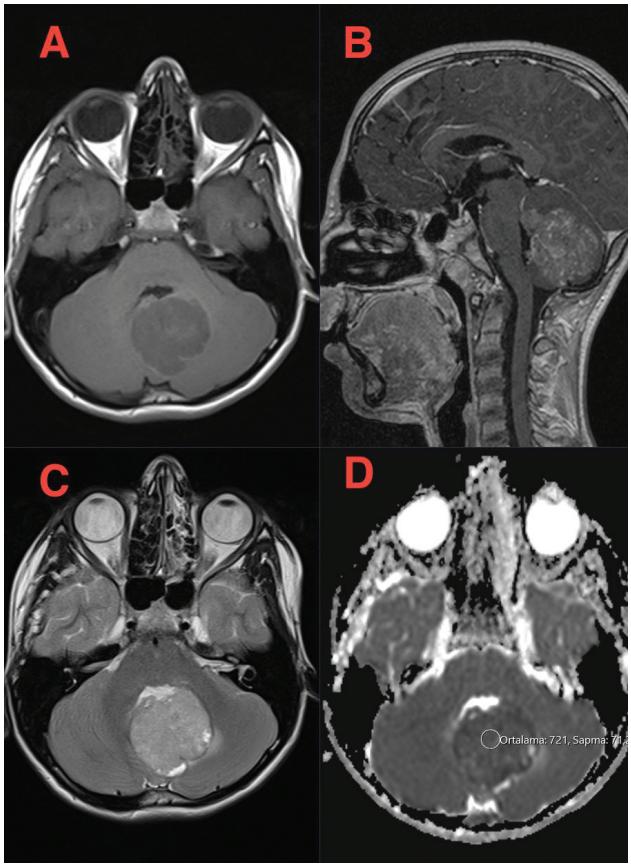


Figure 3. Brain MRI. A. T1W noncontrast B. T1W contrast enhanced C. T2W D. ADC Images. Intratumoral ADC measurement of a 3 years old girl. who has medulloblastoma at cerebellum.

Statistics

For the statistical evaluation of research data, SPSS software for Windows was used. The definition of quantitative data was made with mean +/- standard deviation (SD). Qualitative data was defined with numbers and percentages (%). According to the results of Shapiro-Wilk normality test, Mann-Whitney U test and unpaired t test were used to compare quantitative data. the evaluation of qualitative data was done with the chi-square test and $P<0.05$ was accepted statistically significant.

The proposed cut-off values selected were ADC values lying between the extremes of the two investigated groups (excluding outliers) in the interval where the values of the two groups did not overlap.

RESULTS

In this retrospective study, 56 pediatric cases with a histopathologically confirmed PBT were evaluated. The mean age of the children was 9.23±5.31 years; 51.8% (n=29) of them were female and 48.2% (n=27) of them were male. The 58.9% (n=33) of these tumors were supratentorial and 41.1% (n=23) of them were infratentorial. The list of the histopathologic types and specific localizations of the tumors evaluated in this study is summarized in Table 1. The two most common tumor types, according to the World Health Organization (WHO) classification [14],

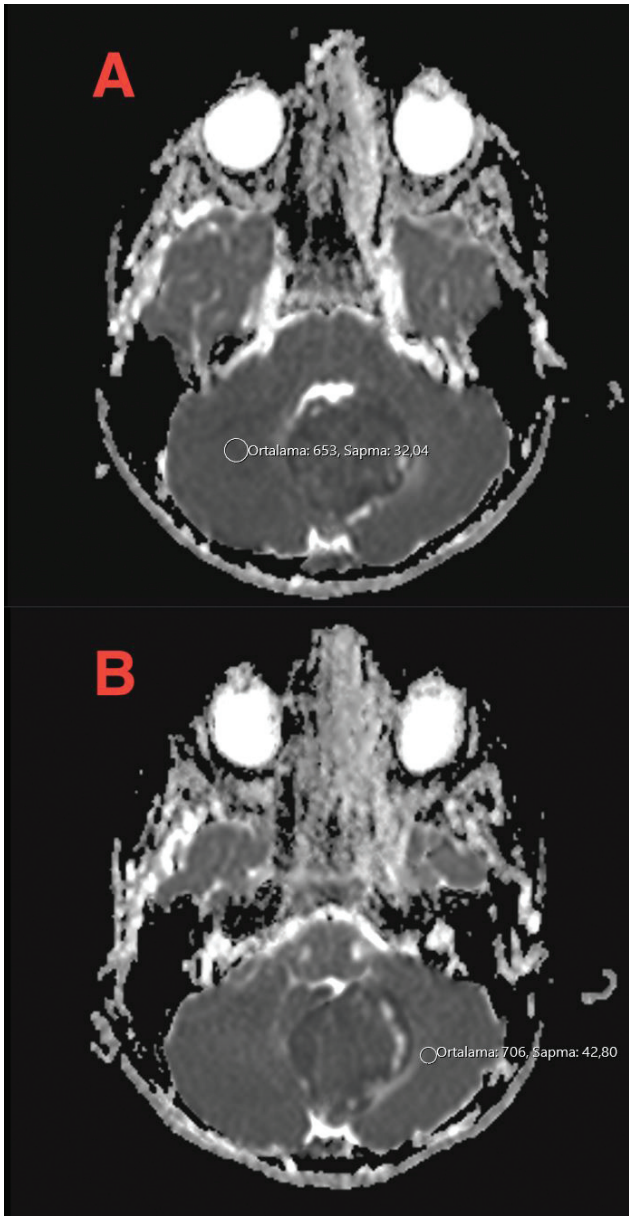


Figure 4. Brain MRI A. ADC Image: ADC measurement of the normal parenchymal tissue. in the lesion symmetry. B. ADC Image: Peritumoral ADC measurement.

were other astrocytic tumors and embryonic tumors.

Cystic, hemorrhagic components and contrast enhancement characteristics of tumors of our cases are listed in Table 2. Presence of cystic components in low-grade tumors and presence of hemorrhagic components in high-grade tumors were statistically, and significantly more frequently seen ($p<0.05$), but the contrast enhancement pattern and the grade of the tumor did not correlate statistically significantly ($p>0.05$).

Table 1. The list of the histopathologic types and specific localizations of all tumors.

Tumor Localization	Tumor Type/Grade	Who Grade Classification	Specific Localization
Supratentorial	Craniopharyngioma (n=7) Low grade	Tumors of the sellar region	Suprasellar
	Gliosarcoma (n=2) High grade	Diffuse Astrocytic and Oligodendroglial Tumors	Parietal
	Gangliоglioma (n=2) Low grade	Neuronal And Mixed Neuronal-Glial Tumors	Frontotemporal, Temporal
	Immature Teratoma (n=1) Low grade	Germ Cell Tumors	Frontotemporaparietal
	Mature Teratoma (n=1) High grade	Germ Cell Tumors	Pineal Gland
	Langerhans Cell Histiocystosis (LCH) (n=1) Low grade	Histiocytic Tumors	Suprasellar
	Pleomorphic Xantoastrocytoma (n=1) Low grade	Other Astrocytic Tumors	Frontotempooral
	Glioneuronal Tumor (n=1) Low grade	Neuronal And Mixed Neuronal-Glial Tumors	Frontotempooral
Infratentorial	Medulloblastoma (n=7) High grade	Embryonal Tumor	Cerebellum
	Ependymoma (n=2) Low grade	Ependymal Tumor	Cerebellum
	Atypical Teratoid Rhabdoid Tumor (ATRT) (n=1) High grade	Embryonal Tumor	Cerebellum
	Pilomyxoid Astrositoma (n=1) Low grade	Other Astrocytic Tumors	Cerebellum
Supratentorial+Infratentorial	Pilocytic Astrocytoma (n=21) Low grade	Other Astrocytic Tumors	Suprasellar, Cerebellum, Occipital, Temporal, Frontotemporal
	Hemangioblastoma (n=4) Low grade	Mesenchymal Tumor	Cerebellum, Temporal
	Oligodendroglioma (n=2) Low grade	Diffuse Astrocytic and Oligodendroglial Tumors	Cerebellum, Temporal,
	Anaplastic Ependymoma (n=2) High grade	Ependymal Tumor	Cerebellum, Temporal
	Low grade: 43 High grade: 13		

Table 2. Comparison of low and high-grade tumors according to their cystic-hemorrhagic components and contrast enhancement characteristics.

Tumor grade	Cystic component	Hemorrhagic component	Contrast involvement
Low	35 (%81)	8 (%18)	41 (%95)
High	6 (%46)	7 (%53)	12 (%92)
	p=0.015	p=0.015	p=0.094

The mean ADC value of all tumors was 1.30±0.47x10^3/mm^2/s, and the mean ADC ratio was 1.63±0.61. Anaplastic ependymoma had the lowest (0.50 x10^{-3}/mm^2/s) and craniopharyngioma had the highest (2.35x10^{-3}/mm^2/s) ADC values (Table 3). Neither ADC values, nor ADC ratios were statistically significant for the differentiation of histopathological types of all tumors according to WHO classification (p>0.05), although some of them could be differentiated such as pilocytic astrositoma and medulloblastoma. The supratentorial or infratentorial localization of the tumor did not create a significant statistical difference between the ADC values of tumors (p>0.05).

The mean ADC value was found 1.49±0.36x10^{-3}mm^2/s in low-grade tumors and 0.68±0.12x10^{-3}/mm^2/s in high-grade tumors. The ADC values of high-grade tumors were significantly lower than the ADC values of the low-grade tumors (p<0.05) (Table 4). The ADC cut-off value of these two groups was 1.1x10^{-3}/mm^2/s. However, only 2 tumors didn't match with this value. One of them was the infratentorial oligodendroglioma and the other one was grade 1 pilocytic astrocytoma.

The mean ADC ratios in low-, and high-grade tumors were 1.87±0.49, and 0.85±0.11, respectively. The ADC ratios of the high-grade tumors were significantly lower than those of the low-grade tumors (p<0.05) (Table 4). The cut-off value of the ADC ratio between these two groups was 1. The only patient that did not fit to this cut- off value was the case with the grade 1 pilocytic astrocytoma.

Table 3. Mean ADC Values and Mean ADC Ratios of all tumors.

Tumors	ADC Value Range (*10^{-3}mm^2/s)	Mean ADC Value (*10^{-3}mm^2/s)	ADC Ratio Range	Mean ADC Ratio
Hemangioblastoma	1.40-2.03	1.72±0.25	1.70-2.90	2.30±0.49
Medulloblastoma	0.60-0.66	0.63±0.22	0.74-0.98	0.87±0.08
Ependymoma	1.00-1.08	1.04±0.56	1.33-1.42	1.37±0.6
Anaplastic Ependymoma	0.50-0.60	0.55±0.07	0.64-0.89	0.76±0.06
Pilocytic Astrocytoma	0.78-1.84	1.48±0.27	0.90-2.40	1.90±0.4
Oligodendroglioma	0.85-1.14	0.99±0.20	1.13-1.25	1.19±0.08
Craniopharyngioma	1.37-2.35	1.91±0.37	1.7-2.86	2.23±0.43
Pilomyxoid Astrositoma	1.16	1.16	1.61	1.61
Gliosarcoma	0.77-0.90	0.83±0.9	0.70-1.00	0.87±0.24
Ganglioglioma	1.23-1.35	1.29±0.08	1.55-1.73	1.64±0.12
Mature Teratoma	1.21	1.21	1.27	1.27
Immature Teratom	0.96	0.96	0.8	0.8
Atypical Teratoid Rhabdoid Tumor (ATRT)	0.7	0.7	0.87	0.87
Langerhans Cell Histiocystosis (LCH)	1.27	1.27	1.15	1.15
Pleomorphic Xantoastrocytoma	1.18	1.18	1.22	1.22
Glioneuronal Tumor	1.45	1.45	1.85	1.85

Table 4. Comparison of low and high-grade tumors according to their ADC Values and ADC Ratios.

Tumor Grade	ADC Value Range (*10^{-3}mm^2/s)	Mean ADC Value (*10^{-3}mm^2/s)	ADC Ratio Range	Mean ADC Ratio
Low	0.78-2.35	1.49±0.36	0.9-2.9	1.89±0.49
High	0.50-0.96	0.68±0.12	0.64-1	0.85±0.11
		p <0.001		p <0.001

Table 5. Comparison of pilocytic astrocytoma and medulloblastoma according to their ADC Values and ADC Ratios.

Tumor Type	ADC Value Range (*10^{-3}mm^2/s)	Mean ADC Value (*10^{-3}mm^2/s)	ADC Ratio	Mean ADC Ratio
Pilocytic Astrocytoma	0.78-1.84	1.48±0.27	0.9-2.40	1.90±0.40
Medulloblastoma	0.60-0.66	0.63±0.22	0.74-0.98	0.87±0.08
		p<0.001		p<0.001

In the evaluation of the most common tumor types in our group such as pilocytic astrocytomas (other astrocytomas) and medulloblastomas (embryonic tumors), a statistically significant difference was found between the ADC values and the ADC ratios of these tumors ($p<0.05$) (Table 5).

Mean peritumoral ADC values were $1.04\pm0.41x10^{-3}/mm^2/s$ and $0.84\pm0.20x10^{-3}/mm^2/s$ in the low-, and high-grade tumors, respectively (Table 6). While 12 of the 43 low-grade tumors had peritumoral edema, among 13 high-grade tumors, only one case with anaplastic ependymoma had peritumoral edema . There was no difference between the high-, and the low-grade tumors in terms of the presence of the peritumoral edema ($p>0.05$), but the difference was found to be significant in terms of the peritumoral ADC values ($p<0.05$). Peritumoral ADC values of the low-grade tumors were higher than those of the high-grade tumors.

Table 6. Comparison of low and high- grade tumors according to their peritumoral ADC Values.

Tumor Grade	Peritumoral ADC Value Range ($*10^{-3}mm^2/s$)	Peritumoral Mean ADC Value ($*10^{-3}mm^2/s$)
Low	0.65-2.40	1.04±0.41
High	0.68-1.50	0.84±0.20
		p=0.029

In our study all hemangioblastomas had peritumoral edema. The mean peritumoral ADC value of hemangioblastomas was $1.64\pm0.28x10^{-3}/mm^2/s$ and the mean ADC value of pilocytic astrocytomas was $0.96\pm0.33x10^{-3}/mm^2/s$. Also, pilocytic astrocytomas and hemangioblastomas differed in terms of having peritumoral edema and peritumoral ADC values were also statistically significantly different ($p<0.05$). All hemangioblastomas but only 23.8% of pilocytic astrocytomas had a region of peritumoral edema.

DISCUSSION

In our study, the ADC values and ADC ratios of the high-grade tumors were found lower than of low-grade tumors. However, only one patient who had a grade 1 astrocytoma as a pathological diagnosis was evaluated radiologically as high grade according to the signal features and contrast enhancement pattern in MRI.

Especially in recent years, studies on pediatric patients support our results [9,11]. Porto et al. [9] retrospectively studied 36 supra-, and infra-tentorial PBTs. They grouped them according to their grades such as low and high-grade tumors and found that ADC values of low-grade tumors were higher than those of high-grade tumors. Their findings were similar with our study. Sahra et al. [11] found statistically significant difference between tumor grades and ADC values.

In addition, in our research, the ADC values and ADC ratios differed statistically significantly between cases with medulloblastoma and pilocytic astrocytoma supporting the results of other studies [15,16,7]. Pilocytic astrocytoma had higher ADC values and ADC ratios than medulloblastoma. Previously, Rumboldt et al. [17] and Schneider et al. [7] declared that children with infratentorial tumors had significantly lower ADC cut-off values in medulloblastoma compared to grade 1 astrocytoma. We had seen in our study that, differentiation of some tumors in terms of histopathological types could be done using ADC values and ADC ratios including pilocytic astrocytoma and medulloblastoma, but not all tumors (ie. pilocytic astrocytoma and hemangioblastoma) could not be differentiated using these parameters. Sahra et al. [11] did not find any statistically significant difference between cell types and ADC values but detected statistically significant difference between tumor grades and ADC values similar with our study. In contrast to these findings, there are some studies in the literature showing that the differentiation between histopathologic cell types of brain tumor could be done using ADC values [17,18].

DWI is a significant MRI sequence for some special brain lesions such as brain abscess, cerebral infarction, and brain neoplasms. In the diagnosis of brain tumors, DWI has been used in recent years. Some of the reported results are promising but there are also controversial results [17,9]. It has also been implied that calculating ADC values may improve grading of the tumor by evaluating characteristics of the tumor during the preoperative period [16].

Our study included both supra- and infra-tentorial tumors. In the literature, there are only few studies involving tumors of supra- and infra-tentorial area of pediatric patients [9,10]. In a retrospective study, Al-Sharydah et al. [10] examined 80 supra- and infratentorial pediatric brain tumors, intratumoral ADC values were measured as whole lesion ADC values. Other studies on pediatric brain tumors generally have examined posterior fossa or a specific localization in the brain. In a study including 19 pediatric patients aged <1 year with supratentorial brain tumors [19], minimum ADC values were evaluated according to the World Health Organization tumor grading system. The reported results showed that, when the ADC value was high, the tumor grade was low. In the study of Koral et al. [20] performed in two different centers including 140 pediatric patients with cerebellar tumor, ADC ratio of ≥1.8 correctly differentiated ependymoma from pilocytic astrocytoma with a sensitivity and specificity of 0.80. Also ependymoma was differentiated correctly from embryonal tumors when ADC ratio was <1.2 with a sensitivity and specificity of 0.83.

In our research, unlike previous studies, we calculated ADC values not only for the area of peritumoral edema, but also ADC values of 1 cm-wide peritumoral area of the lesion regardless of the presence of edema. were estimated. Previous studies included the adult patient group, and calculations were made from the T2- hyperintense edematous areas for the differentiation of lymphoma, metastasis and high-grade tumors [12,13,6]. In a study by Gaurav et al. [12] peritumoral edema was found in 27 of 50 tumors and peritumoral infiltration could not be differentiated by ADC values. Caravan et al. [6] also found that peritumoral ADC values were more significant than intratumoral ADC values among high-grade tumors and brain metastases. In a study including 16 adult patients with GBM, low-grade glioma and metastasis, Guzman et al. [13] stated that peritumoral and intratumoral ADC values showed a negative correlation. Contrary to previous studies we found high peritumoral ADC values in low-grade tumors with high intratumoral ADC values. According to our results, 92% of tumors with peritumoral edema were low-grade tumors and 40% of all tumors were pilocytic astrocytoma. Pilocytic astrocytoma is known to have hyperintense edema; and radiologically it looks like a high-grade tumor. Therefore in pilocytic astrocytoma, higher intratumoral and peritumoral ADC values are obtained which may explain the rationale behind the different results we obtained. However, in the study performed by Luciana Porto et al. [21] it was found that half of low-grade tumors, on the other hand, approximately 1/3 of high-grade tumors had peritumoral edema in pediatric patients. This shows that childhood brain tumors may have different radiological features when compared with the adult group and further studies are needed in this field.

The calculated ADC values from the peritumoral areas of hemangioblastoma were higher than pilocytic astrocytoma. According the study of Malgorzata et al. [22] the intratumoral mean and minimum ADC values of the hemangioblastoma and the pilocytic astrocytoma were close to each other. This may support the usability of peritumoral ADC values rather than intratumoral ADC values for the differentiation between two tumor groups in childhood.

Our study had some limitations. It was a retrospective study. Our study enrolled limited number of patients, because we did not include the patients with a tumor in the brain MRI without a pathology report recorded in the system. Also the number of patients, especially of the rare tumor types, was low. In addition, the rates of high and low-grade tumors were not equal in our study, the number of lower grade tumors were higher. If this study is done prospectively with more patients, it may show the importance of ADC values in the tumor grading of cerebral and cerebellar tumors in childhood.

CONCLUSION

We can very easily calculate ADC value and ADC ratio. For this calculation, we only need to have Brain MR Images. In the differentiation of low and high-grade pediatric brain tumors, cut-off values of $1.1x10^{-3}/mm^2/s$ for ADC and 1.0 for ADC Ratio may be useful. However, as previously described in the

literature, these values should never be used alone in the determination of low- and high-grade tumors, because there can be a considerable overlap between tumor types. In addition, it should be kept in mind that both the peritumoral and intratumoral ADC values might be helpful for the differentiation between high- and low-grade pediatric brain tumors.

The authors declare no conflict of interest.

This study was presented previously at 2nd İnternational Dr. Behçet Uz Pediatric Congress on 04/03/2020 as an oral presentation.

Ethics Committee Approval: Inonu University Ethics Committee data:24-12-2019, No: 2019/198.
Conflict of Interest: None.
Funding: None.
Informed Consent: Informed consent has been taken.

REFERENCES

1. Legler JM, Gloeckler Ries LA, Smith MA, Warren JL, Heineman EF, Kaplan RS et al. Brain and other central nervous sys- tem cancers: recent trends in incidence and mortality. J Natl Cancer Inst. 1999;91:1382-90. https://doi.org/10.1093/jnci/92.1.77
2. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. Neuro Oncol. 2012;14(5):1-49. https://doi.org/10.1093/neuonc/nos218
3. Panigrahy A, Bluml S. Neuroimaging of pediatric brain tumors: from basic to advanced magnetic resonance imaging (MRI). J Child Neurol. 2009;24(11):1343-65. https://doi.org/10.1177/0883073809342129
4. Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. Eur J Radiol. 2003;45:169-84. https://doi.org/10.1016/S0720-048X(02)00303-0
5. Young GS. Advanced MRI of adult brain tumors. Neurol Clin. 2007;25:947-73. https://doi.org/10.1016/j.ncl.2007.07.010
6. Caravan I, Ciortea CA, Contis A, Lebovici A. Diagnostic value of apparent diffusion coefficient in differentiating between high-grade gliomas and brain metastases. Acta Radiol. 2018;59(5):599-605. https://doi.org/10.1177/0284185117727787
7. Schneider JF, Confort-Gouny S, Viola A, Le Fur Y, Viout P, Bennathan M, et al. Multiparametric differentiation of posterior fossa tumors in children using diffusion-weighted imaging and short echo-time 1H-MR spectroscopy. J Magn Reson Imaging. 2007;26:1390-8. https://doi.org/10.1002/jmri.21185
8. Gimi B, Cederberg K, Derinkuyu B, Gargan L, Koral KM, Bowers DC, et al. Utility of diffusion coefficient ratios in distinguishing common pediatric cerebellar tumors. Acad Radiol. 2012;19:794-800. https://doi.org/10.1016/j.acra.2012.03.004
9. Porto L, Jurcoane A, Schwabe D, Kieslich M, Hattingen E. Differentiation between high and low grade tumours in paediatric patients by using apparent diffusion coefficients. Eur J Paediatr Neurol. 2013;17:302-7. https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2012.12.002
10. Al-Sharydah AM, Al-Arfaj HK, Al-Muhaish HS, Al-Suhaibani SS, Al-Aftan MS, Almedallah DK, et al. Can apparent diffusion coefficient values help distinguish between different types of pediatric brain tumors? Eur J Radiol Open. 2019;6:49-55. https://doi.org/10.1016/j.ejro.2018.12.004
11. El-Salam SM, Mokhtar O. Diagnostic accuracy of diffusion weighted imaging in evaluation of high and low grade pediatric brain tumors. Medical Journal of Cairo University. 2019;87:1877-83. https://doi.org/10.21608/mjcu.2019.54033
12. Gaurav Bhandari. Role of diffusion weighted MRI in intra-axial brain tumours. Sch J App Med Sci. 2016; 4(6D):2111-9. https://doi.org/10.21276/sjams.2016.4.6.49
13. Guzman R, Altrichter S, El-Koussy M, Gralla J, Weis A, Barth A. Contribution of the apparent diffusion coefficient in perilesional edema for the assessment of brain tumors. J Neuroradiol. 2008;35(4):224-9. https://doi.org/10.1016/j.neurad.2008.02.003
14. Louis D.N, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger A, WK, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. Acta Neuropathol. 2016;131:803-20. https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1
15. Yamasaki F, Kurisu K, Satoh K, Arita K, Sugiyama K, Ohtaki M. Apparent diffusion coefficient of human brain tumors at MR imaging. Radiology. 2005;235:985-91. https://doi.org/10.1148/radiol.2353031338
16. Kan P, Liu JK, Hedlund G, et al. The role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in paediatric brain tumours. Childs Nerv Syst. 2006;22:1435e9. https://doi.org/10.1007/s00381-006-0229-x
17. Rumboldt Z, Camacho DL, Lake D, Welsh CT, Castillo M. Apparent diffusion coefficients for differentiation of cerebellar tumors in children. AJNR Am J Neuroradiol. 2006;27:1362-136. PMID: 16775298.
18. Gauvain KM, Mckinstry RC, Mukherjee P, Perry A, Neil JJ, Kaufman BA, Hayashi RJ. Evaluating pediatric brain tumor cellularity with diffusion-tensor imaging. Am J Roentgenol. 2001;177:449-54. https://doi.org/10.2214/ajr.177.2.1770449
19. Kralik SF, Taha A, Kamer AP, Cardinal JS, Seltman TA, Ho CY. Diffusion imaging for tumor grading of supratentorial brain tumors in the first year of life. Am J Neuroradiol. 2014;35:815-23. https://doi.org/10.3174/ajnr.A3757
20. Koral K, Alford R, Choudhury N, Mossa-Basha M, Gargan L. Applicability of apparent diffusion coefficient ratios in preoperative diagnosis of common pediatric cerebellar tumors across two institutions. Neuroradiology. 2014;56(9):781-8. https://doi.org/10.1007/s00234-014-1398-z
21. Porto L, Jurcoane A, Schwabe D, Hattingen E. Conventional magnetic resonance imaging in the differentiation between high and low-grade brain tumours in paediatric patient. J Paediatr Neurol. 2014;18:(1):25-9. https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2013.07.004
22. Malgorzata NM, Zimny A, Bladowska J, Czarnecka A, Sąsiadek M. The role of diffusion and perfusion magnetic resonance imaging in differentiation of hemangioblastomas and pilocytic astrocytomas. J Radiol. 2018;83:e197-e203. https://doi.org/10.5114/pjr.2018.75870

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2020;10(3):260-6
doi:10.5222/buchd.2020.73603

Özgün Araştırma / *Research Article*

Astımlı Çocuğu Olan Annelerin Astım Hakkındaki Bilgi Düzeyleri

Knowledge Levels of Mothers of Asthmatic Children About Asthma

Şükrü Çekiç
Yakup Canıtez
Hakan Küçüker
Yasin Karalı
Fatih Çiçek
Nihat Sapan

ÖZ

Amaç: *Astım tedavisinde ailenin uyumu tedavi başarısını belirleyen ana faktörlerden biridir. Bu çalışmada, astımlı çocukların annelerinin astım belirtileri, tanısı ve tedavisi ile ilgili bilgi düzeylerinin araştırılması amaçlanmıştır.*
Yöntem: *Annelere yöneltilen sorular valide anket formundan uyarlanarak ve tarafımızca hazırlanan sorularla oluşturuldu. Anket formu; anneleri tanımlayan sorular ve astımla ilgili bilgi düzeyini ölçen 42 sorudan oluşturuldu. Her bir doğru yanıt 2,38 puan olarak değerlendirildi. Toplam 67,7'nin üzerinde puan alanlar yeterli düzeyde kabul edildi.*
Bulgular: *Astım tanılı çocuğu olan 323 anne çalışmaya alındı. Anneler arasında tüm sorulara doğru yanıt veren yoktu. Annelerin toplam puan ortalamaları 57,8±11,9 (ortanca: 58,5, en az: 26,8, en çok: 87,8) olarak idi. Üniversite mezunu olan annelerin ortanca puanları (ortanca: 65,9, en az: 36,6, en çok: 85,4), ilkokul (ortanca: 53,7, en az: 29,3, en çok: 87,8), ortaokul (ortanca: 58,5, en az: 29,3, en çok: 78) ve lise mezunlarına göre (ortanca: 61, en az: 26,8, en çok: 80,5) anlamlı olarak daha yüksekti (p=<0,001, p<0,001 ve p=0,003). Çalışan annelerin ortanca puanları (ortanca: 65,9, en az: 34,1, en çok: 87,8) ev hanımı olanlara göre (ortanca: 56,1, en az: 26,8, en çok: 87,8) anlamlı olarak yüksekti (p<0,001). Altı aydan uzun süre emziren annelerin ortanca puanları (ortanca: 61, en az: 29,3, en çok: 87,8), altı aydan kısa emzirenlere göre (ortanca: 56,1, en az: 26,8, en çok: 85,4) anlamlı olarak yüksekti (p=0,005).*
Sonuç: *Annelerin eğitim düzeyleri ve çalışan anne olmaları astım bilgi düzeyini etkileyen faktörler olarak saptanmıştır.*

Anahtar kelimeler: *Astım, astım bilgi seviyesi, eğitim düzeyi*

ABSTRACT

Objective: *Compliance of the family with asthma treatment is one of the main factors determining the success of treatment. This study aimed to investigate the knowledge level of the mothers with asthmatic children about symptoms, diagnosis and treatment of asthma*
Method: *A questionnaire consisting of 42 questions was used in the study. The questionnaire was composed of questions prepared by us and adapted from a validated asthma knowledge level questionnaire. Each correct answer was evaluated as 2.38 points. Those receiving 67.7 points above were considered sufficient.*
Results: *323 mothers of children with asthma were included in the study. None of the mothers answered all the questions correctly among. The total mean score of the mothers was 57.8±11.9 (median: 58.5, minimum: 26.8, maximum: 87.8). The median scores of the mothers who graduated from university (median: 65.9, minimum: 36.6, maximum: 85.4) was higher than those who graduated from primary school (median: 53.7, minimum: 29.3, maximum: 87.8), middle school (median: 58.5, minimum: 29.3, maximum: 78) and high school (median: 61, minimum: 26.8, maximum: 80.5) (p<0.001, p<0.001 and p=0.003). The median score of working mothers (median: 65.9, minimum: 34.1, maximum: 87.8) was higher than those who were housewives (median: 56.1, minimum: 26.8, maximum: 87.8) (p<0.001). The median score of mothers who breastfed for more than six months (median: 61, minimum: 29.3, maximum: 87.8) was higher compared to those who breastfed less than six months (median: 56.1, minimum: 26.8, maximum: 85.4) (p=0.005).*
Conclusion: *Education levels of the mothers and being a working mother were significant factors affecting the level of asthma knowledge among mothers.*

Keywords: *Asthma, asthma knowledge level, education level*

Received/Geliş: 06.01.2020
Accepted/Kabul: 09.05.2020
Published Online: 22.12.2020

Şükrü Çekiç
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Bursa - Türkiye
drsukrucekic@gmail.com
ORCİD: 0000-0002-9574-1842

Y. Canıtez 0000-0001-8929-679X
Y. Karalı 0000-0002-1245-4232
F. Çiçek 0000-0001-7348-7081
N. Sapan 0000-0002-7601-8392
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

H. Küçüker 0000-0002-1636-5819
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, 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

Astım; bronşların geri dönüşümlü daralması, artmış hava yolu duyarlılığı ve bronşlarda yangı ile karakterize, çocukluk çağının en sık görülen kronik yangısal hastalığıdır [1]. Hastaların tipik yakınmaları; yineleyici öksürük, nefes darlığı, hırıltılı solunum ve göğüste sıkışma hissi olarak sıralanabilir.

Astımlı hasta ve/veya ailesinin astım konusunda eğitimi tedavinin önemli noktalarından biridir [2]. Sosyokültürel seviyenin ve eğitim düzeyinin azalması kontrolsüz ve şiddetli astım için önemli bir risk faktörüdür [2]. Astımlı hastaların ebeveynlerinin astım hakkındaki bilgi düzeyini inceleyen çalışmaların çoğunda, ebeveynlerin astım hakkındaki bilgi düzeyleri yetersiz bulunmuş ve eğitim verilmesiyle bilgi düzeylerinde artış saptanmıştır. Türkiye'de konu ile ilgili yapılmış az sayıda çalışma vardır.

Newcastle Astım Bilgi Anketi, Fitzclarence ve ark. tarafından Avustralya'da geliştirilmiş olup, yaygın olarak kullanılmaktadır [3]. Orjinal anket formunda doğru/yanlış ve açık uçlu olmak üzere 31 soru bulunmaktadır. Otuz bir sorudan 21 soru üstünde doğru yanıt verenler (%67,7) yeterli düzeyde olarak kabul edilmektedir [3].

Teknoloji ve iletişim araçlarındaki gelişmeye paralel olarak bilgiye ulaşım her geçen gün kolaylaşmaktadır. Ancak, doğru bilgiye doğru kaynaklardan ne kadar erişilebildiği belirsizdir. Astım tedavisinde ailenin uyumu tedavi başarısını belirleyen ana faktörlerden biridir. Uyumu artırmanın en önemli basamağı ailenin hastalık konusunda bilgisinin ve farkındalığının arttırılmasıdır. Bu çalışmada, astımlı çocukların annelerinin astım belirtileri, tanısı ve tedavisi ile ilgili bilgi düzeylerinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Mart 2017-Eylül 2018 tarihleri arasında rutin poliklinik kontrolüne gelen ve astım tanısıyla takipli çocukların anneleri çalışmaya davet edildi. Davet edilen annelerden çalışmaya katılmayı kabul edenlere anket formları verilerek yanıtlamaları istendi. Anket formu "The Newcastle Asthma Knowledge Questionnaire (NAKQ)" [3] isimli astım bilgi düzeyi ölçme anketinden uyarlanan ve ek olarak tarafımızca hazırlanan 42 sorudan oluşturuldu. Annelere astım bilgi düzeylerini ölçen sorular yanında; yaşları, eğitim düzeyleri, gelir seviyeleri, emzirme süreleri ve yaşadıkları yer soruldu. Anket formunun sonuna metinde geçen ilaçları ve inhalasyon tedavisi için kullanılan cihazları anlatan resimler ve açıklamalar eklendi.

Tüm soruların yanlış yanıtlanması 0 puan, doğru yanıtlanması 100 puan olarak kabul edildi ve buradan yola çıkılarak bilgi düzeyi ölçen soruların her biri 2,38 puan (100/42) olarak değerlendirildi. Toplam puanı 67,7 ve üzerinde olanların bilgi seviyeleri yeterli kabul edildi.

Gelir düzeyleri 2018 yılı net asgari ücret temel alınarak oluşturuldu. Buna göre aileler gelir düzeylerine göre 1,500 TL'den az olanlar, 1,500-3,000 TL olanlar, 3,000-6,000 TL olanlar ve 6,000 TL'den fazla alanlar olarak gruplandırıldı.

Annelerin doğru yanıt verme oranları; eğitim düzeyleri, gelir düzeyleri, çalışıp çalışmamaları, emzirme süreleri, astımlı olup olmamaları ve sigara kullanıp kullanmamalarına göre farklılık olup olmadığı araştırıldı.

Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alındı (2017-3-14).

İstatistik

Anket formlarından elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılıp SPSS 25.0 (Chicago, IL, USA) istatistik programı kullanılarak istatistiksel hesaplamalar yapıldı. Çalışmada, betimleyici değerler ortalama ± standart sapma ya da ortanca (en az-en çok) olarak verildi. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında; ikili verilerde bağımsız örneklem için T testi ve Mann Whitney U, çoklu verilerin karşılaştırılmasında ANOVA testi ve Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Alt gruplar arasındaki farklılıkların saptanmasında post-hoc testi olarak Bonferonni metodu kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi için $p<0,05$ kabul edildi.

BULGULAR

Anket formlarını uygun olarak dolduran 323 anne

değerlendirmeye alındı. Annelerin yaşları ortalama 38,2±6,2 yıl, çocukların yaşları 10,5±3,9 yıl ve izlem süreleri 5,1 ±3,6 yıl idi. Çalışma grubunun genel özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

En çok doğru yanıtlanan soru 26 numaralı soru iken (n=316,%98,8), en az doğru yanıtlanan soru ise 14 numaralı soruydu (n= 63, %21,6). Astım bulguları ve patofizyolojisi ile ilgili 1, 6, 8, 9, 10 ve 14. sorulara (en az: %72,6, en çok: %97,8), astım tedavisinde kullanılan ilaçlar ve kullanım teknikleri ile ilgili 4, 16, 19, 21, 22, 31, 36 ve 37. sorulardan (en az: %29,4, en çok: %58,3) daha yüksek oranda doğru yanıt verilmiştir. Annelerin %89,9'unun astımlı çocukların uygun tedavi ile herhangi bir aktivite kısıtlaması olmaksızın normal bir yaşam sürdürebileceğine, %86,7'sinin koruyucu ilaçların kullanılması ile astım ataklarının önlenebileceğine ve %87,7'sinin ilaç kullanım tekniğinin astım tedavi başarısı üzerinde önemli etkisi olduğuna inandığı saptanmıştır. Anket soruları ve doğru yanıtlanma oranları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Çalışma grubunu oluşturan annelerin genel özellikleri (n=323).

	Ortalama	SS
Annelerin yaşları (yıl)	38,3	10,5
Çocukların yaşları (yıl)	10,5	3,9
İzlem süreleri (yıl)	5,1	3,6
Eğitim düzeyi	n	%
İlkokul	121	38,4
Ortaokul	60	18,6
Lise	92	28,5
Üniversite	42	13
Bilinmiyor	8	2,5
Ailenin aylık ortalama gelir düzeyi		
< 1,500 TL	77	23,8
1,500 - 3,000 TL	178	55,1
3,000 - 6,000 TL	58	18
> 6,000 TL	6	1,9
Bilinmiyor	4	1,2
Çalışma durumu		
Ev hanımı	238	73,7
Çalışıyor	62	19,2
Bilinmiyor	23	7,1
Sigara kullanımı		
Hayır	247	76,5
Evet	72	22,3
Bilinmiyor	4	1,2
Emzirme süresi		
Altı aydan fazla	212	65,6
Altı aydan az	109	33,7
Bilinmiyor	2	0,6

Annelerin toplam puan ortalamaları 57,8±11,9 (ortanca: 58,5, en az: 26,8, en çok: 87,8) olarak bulundu. Yüz puan üzerinden 0-49 arasında puan alan 81 kişi (%25,1), 50-74 arasında puan alan 217 kişi (%67,2) ve 75-100 arasında puan alan 25 kişi (%7,7) vardı. Annelerin tüm sorulardaki performanslarına bakıldığında 68 kişi (%21) 67,7 üzerinde puan almıştı. Puanların kişi sayısına göre dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir.

Yalnızca NAKQ anketinden alınan sorular değerlendirildiğinde, ortalama puan 63,5±12 (ortanca: 64,3, en az: 32,1, en çok: 92,9) olarak saptandı. Toplam NAKQ puanı 67,7'nin üzerinde olan anne sayısı 141 (%43,6) idi.

Takip süresi 5 yılın altında olan olguların annelerinin ortanca puanları (n=181; ortanca:58,5, en az:29,3, en çok:87,8) ile 5 yılın üstünde olanlar (n=125, ortanca:58,5, en az:26,8, en çok:87,8) arasında fark saptanmadı (p=0,228).

Annelerin eğitim düzeylerine göre aldıkları toplam puanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,001). Alt grup analizinde üniversite mezunlarının puanları (ortanca: 65,9, en az: 36,6, en çok: 85,4), ilkokul (ortanca: 53,7, en az: 29,3, en çok: 87,8), ortaokul (ortanca: 58,5, en az: 29,3, en çok: 78) ve lise mezunlarından (ortanca: 61, en az: 26,8, en çok: 80,5) anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,001, p<0,001 ve p=0,003). Ek olarak lise mezunlarının puanları ile ilkokul mezunlarının puanları arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,007).

Çalışan annelerin puanları (ortanca: 65,9, en az: 34,1, en çok: 87,8), ev hanımı olanlardan (ortanca: 56,1, en az: 26,8, en çok: 87,8) anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,001).

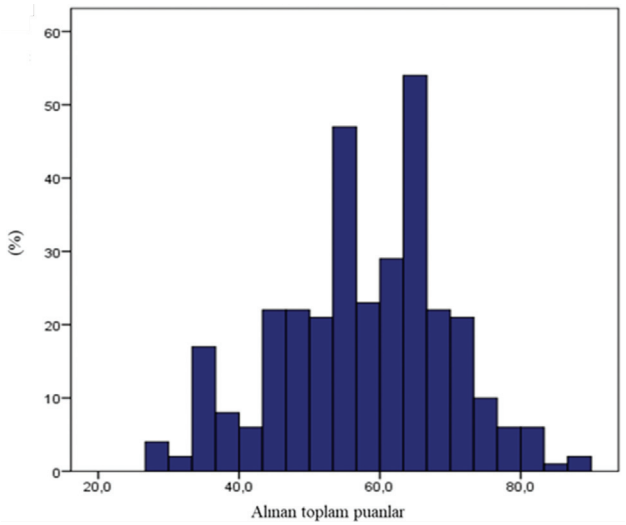
Annelerin emzirme süresi ortalama 13,56±9,3 ay (ortanca: 12, en az: 0, en çok: 40 ay) idi. Altı aydan uzun süre emziren annelerin puanları (n=212, ortanca: 61, en az: 29,3, en çok: 87,8), altı aydan kısa süre emzirenlere göre (n=109, ortanca: 56,1, en az: 26,8, en çok: 85,4) anlamlı olarak yüksekti (p=0,005). Emzirme süresi ile annelerin eğitim düzeyleri arasında istatistiksel ilişki bulunmadı (p=0,701).

Ailelerinin aylık ortalama gelirlerine göre gruplandırıldığında, çoğunluğu aylık gelir düzeyi 1,500-3,000

Tablo 2. Anket soruları ve doğru yanıtlanma oranları.

No	SORULAR	Yanıt	Yanıt Sayısı	Doğru yanıt n (%)
1	Astımın üç ana bulgusu öksürük, hışıltı ve nefes darlığıdır.	D	321	314 (97,8)
2	Enfeksiyonlar, alerjenler ve egzersiz astım atağını tetikleyebilir.	D	316	302 (95,6)
3	İlaç kullanım tekniğinin astım tedavi başarısı üzerinde önemli etkisi yoktur.	Y	316	278 (88)
4	Alerji için uygulanan tedaviler astım hastalığını tedavi eder.	Y	304	82 (27)
5	Her on çocuktan biri çocukluğunun bir döneminde astım tanısı almaktadır.	D	295	234 (79,3)
6	Astım hastalarının hava yollarında aşırı duyarlılık vardır.	D	312	298 (95,5)
7	Eğer bir ailede astım tanısı ile izlenen bir çocuk varsa kardeşlerinin de astım olma riski vardır.	D	315	183 (58,1)
8	Astım hastalarının çoğunun inek sütü içtikten sonra salgılarında artış olur.	Y	263	191 (72,6)
9	Astım atağı sırasında oluşan ses, hava yollarındaki kasların kasılması sonucu oluşan darlık nedeniyle olur.	D	291	229 (78,7)
10	Astım atağı sırasında oluşan ses, hava yollarının şişmesi nedeniyle oluşan darlık sonucunda oluşur.	D	271	205 (75,6)
11	Astım kalbe zarar verir.	Y	285	111 (38,9)
12	Antibiyotikler, astım hastalarının çoğunun tedavisinde önemli bir yer tutar.	Y	308	189 (61,4)
13	Astım hastalarının çoğu süt ürünlerine karşı dikkatli olmalıdır.	Y	288	160 (55,6)
14	Eğer bir insan astım atağı nedeniyle ölürse bu durum, astım atağı çok hızlı başladığından dolayı herhangi bir tedaviye başlanamadığı içindir.	Y	291	63 (21,6)
15	Astım hastalarının genellikle sinirsel sorunları olur.	Y	300	144 (48)
16	Nebul tedavisi, inhaler tedaviden her zaman daha iyidir.	Y	239	86 (36)
17	Astım bulaşıcı bir hastalıktır.	Y	321	313 (97,5)
18	Astım için solunum yoluyla kullanılan tedavilerinin ağızdan alınan tedavilere göre yan etkileri daha azdır.	D	291	208 (71,5)
19	Kısa süre kullanılan kortizon içeren tabletler genellikle ciddi yan etkilere neden olurlar.	Y	286	96 (33,6)
20	Bazı astım tedavileri (salbutamol vb.) kalbe zarar verir.	Y	246	93 (37,8)
21	Evde astım atağı geçiren bir çocuk, evde uygulanan salbutamol tedavisini aldıktan sonra bir kez daha salbutamol kullanma gereksinimi olursa yakınmaları devam etsin ya da etmesin gün boyu iki saatte bir salbutamol tedavisine devam etmelidir.	Y	246	106 (43,1)
22	Astımlı çocuklar, astım ilaçlarına karşı bağımlılık geliştirebilir.	Y	301	157 (52,2)
23	Astım hastaları için uygun olan tek spor yüzmedir.	Y	299	148 (49,5)
24	Astım ile izlenen çocukların büyümesi yaşıtlarına kıyasla geri kalır.	Y	310	218 (70,3)
25	Sık astım atağı geçiren hastalar, atak önleyici tedavi almalıdır.	D	305	293 (96,1)
26	Ebeveynlerin sigara içmesi, çocukların astımını kötüleştirir.	D	320	316 (98,8)
27	Kortizon içeren astım ilaçları hangi dozda kullanılırsa kullanılsın ciddi boy kısalığı yapabilir.	Y	251	175 (69,7)
28	İnhale steroidler, montelukast ve inhale steroid+uzun etkili beta 2 agoinst ilaçlar düzenli kullanılırsa astım atağı önlenebilir.	D	220	191 (86,8)
29	Salbutamol içeren inhaler ilaçlar ve kortizon içeren haplar astım atağında kullanılabilecek ilaçlardır.	D	258	216 (83,7)
30	Egzersiz öncesinde salbutamol ya da terbutalin gibi ilaçlar kullanılarak astım atağı gelişmesini önlenebilir.	D	274	207 (75,5)
31	İnhale steroid ilaçlar yalnızca öksürük ve hırıltısı olduğu durumlarda kullanılması gerekir.	Y	289	85 (29,4)
32	İnhale steroid ilaçlar kullandıktan sonra ağız kesinlikle çalkalanmalıdır.	D	292	251 (86)
33	Uygun tedaviler ile astım hastalarının çoğu, herhangi bir aktivite kısıtlaması olmaksızın normal bir yaşam sürdürebilir.	D	311	280 (90)
34	Astım, geceleri gündüze kıyasla daha çok soruna neden olur.	D	317	284 (89,6)
35	Salbutamol içeren ilaçları kullandıktan sonra elde titreme varsa bu ilaçlar bir daha kullanılmamalıdır.	Y	251	77 (30,7)
36	İnhaler astım ilaçları aracı tüp kullanmadan direkt ağıza sıkılarak da etkin bir şekilde kullanılabilir.	Y	286	118 (41,3)
37	Nebulizatör kullanırken maske olmadan yalnızca hazne ile ilaç verilerek de yeterli etki sağlanabilir.	Y	283	165 (58,3)
38	Astımlı çocuklara karşı aşırı koruyucu davranış obeziteye yol açabilir.	D	295	155 (52,5)
39	Toz şeklinde ya da gece çiğneme hapı olarak kullanılan montelukast içeren ilaçlar yalnızca öksürük atak-larında kullanılmalıdır.	Y	280	172 (61,4)
40	Astımlı çocukların yaşadığı evler buhar makineleri ile nemlendirilmelidir.	Y	292	77 (26,4)
41	Astım başlangıcı ve hafif astım ile kastedilen gerçek astım hastalığından farklıdır.	Y	294	78 (26,5)
42	Astımı tetiklediği için astımlı çocukların düzenli egzersiz yapmaları önerilmez.	Y	290	183 (63,1)

TL olanlar (n=178, %55,8) oluşturmaktaydı. Ailelerin ortalama gelir seviyesine göre aldıkları puanlar arasında anlamlı fark saptandı (p=0,024). Alt grup analizinde; gelir seviyesi 1,500 TL'nin altında olanların ortanca puanları (ortanca: 56,1, en az: 26,8, en çok: 80,5), 1,500-3,000 arası olanlar (ortanca: 58,5, en az: 29,3, en çok: 87,8) ve 3000-6000 (ortanca: 61, en az: 31,7, en çok: 85,4) olanlardan anlamlı olarak düşüktü (p=0,033 ve p=0,005).



Şekil 1. Alınan puanların sıklıklarına göre dağılımı.

TARTIŞMA

Astım tedavisinin amacı hastalığın tam kontrol altına alınmasıdır [2]. Uygulanan tedavi yöntemlerine karşın astımlı hastaların önemli bir kısmında kontrol sağlanamamaktadır [4]. Ebeveynler, doktor ve hasta çocuklar arasındaki ana bağlantı yoludur. Ebeveynlerin astım tanı ve tedavisinde eğitimleri tedavi başarısı için önemlidir [2]. Çalışmamızda, tüm sorulara doğru yanıt veren anne yoktu ve annelerin yalnızca %7,7'i 75'in üzerinde puan almıştır. Astım bulguları ve patofizyolojisi ile ilgili sorulara yüksek oranda doğru yanıt verilmiştir (en az: %72,6, en çok: %97,8). Ancak, aynı konuda süt içtiğinde astım bulgularının kötüleşmesi ve astım hastalarında sinirsel sorunlar olması gibi yanlış inançlara da yüksek oranda sahip oldukları (sırasıyla %55,6, %48) görülmüştür.

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde astımlı hastaların ebeveynleri ile ilgili yapılan birçok çalışmada, ebeveynlerin bilgi düzeylerinin yeterli olmadığı görülmüştür. İspanya'da yapılan bir araştırmada, hastanedeki 344 astımlı çocuğun anne-babasına NAKQ anketi uygulanmış ve ebeveynlerin yetersiz bilgi düzeyine sahip olduğu gösterilmiştir [5]. Brezilya'da aynı anket kullanılarak yapılan ve 154 ebeveynin katıldığı bir çalışmada, ebeveynlerin yalnızca %30,5'i astım hakkında kabul edilebilir (67,7'nin üzerinde puan alanlar) düzeyde bilgi sahibi olarak bulunmuştur [6]. Farklı ülkelerde yapılan çeşitli çalışmalarda da ebeveynlerin astım hakkındaki bilgi seviyeleri yetersiz bulunmuştur [8-11]. Çalışmamızda, sorulan NAKQ anketi sorularında ortanca puan 64,3 olarak saptandı ve toplam NAKQ puanı 67,7 üzerinde olan anne sayısı 141 (%43,6) idi. Annelerin tüm sorulardaki performanslarına bakıldığında 67,7 üzerinde puan alan 68 kişi (%21) vardı.

Eğitimsel müdahaleler, basit olmasına rağmen, hastalığın tedavisi için yararlı olabilir [12-17]. Ebeveynlerin eğitim düzeylerindeki artışla astım hakkındaki bilgi düzeylerindeki artış çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [18-20]. Çalışmamızda da literatür verileriyle uyumlu olarak düşük eğitim düzeyine sahip annelerin ortalama puanları diğer annelere göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu veriden yola çıkarak düşük eğitim düzeyine sahip annelerin de kolayca ulaşabileceği eğitim olanaklarının sağlanması gerektiğini düşünüyoruz. Çalışmamızda, çocukların izlem süreleri ile annelerin astım hakkındaki bilgi düzeyleri ilişkili bulunmamıştır.

Astım gelir seviyesi yüksek ülkelerde daha sık görülmekle birlikte, şiddetli astım bulguları düşük ve orta gelir seviyeli ülkelerde daha sıktır [21]. Ancak, ailenin gelir düzeyi ile astım bilgi düzeyi arasında ilişki bulunmadığını gösteren çalışmalar vardır [22]. Çalışmamızda, aylık ortalama gelir düzeyleri ile annelerin bilgi düzeyleri arasında istatistiksel ilişki saptanmıştır.

Birçok çalışma, yanlış inanışların ve inhaler kullanımına dair endişelerin zayıf astım kontrolüne yol açtığını bildirmiştir [10,11,23-25]. Simba ve ark. [26] astımlı çocuğun bakımıyla ilgilenen kişilerin %70,7'sinin inhaler ilaçlar yerine şurup tercih ettiğini ve %64,7'sinin inhaler ilaçların ağır hasta çocuklar için gerekli olduğuna inandığını bildirmiştir. Dahası, yalnızca %31'i astımda önleyici ilaçların kullanılması gerektiğini düşünmüştür. Çalışmamızda, annelerin %89,9'unun astımlı çocukların uygun tedavi ile herhangi bir aktivite kısıtlaması olmaksızın normal bir yaşam sürdürebileceğine inandığı saptanmıştır. Astım tedavisinde ilaçların ve ilaç kullanım tekniğinin etkinliğine karşı bu yüksek düzeydeki inanca karşın, ilaçlar ve kullanım teknikleri ile ilgili sorulara (4., 16., 19., 21., 22., 31., 36. ve 37. sorular) daha düşük oranda doğru yanıt verilmiştir (en az: %29,4, en çok: %58,3). Astım tedavisinin teknik yönleri konusunda ailelerin

bilgi düzeylerinin artırılması tedaviye olan bu yüksek düzeyde inançla birlikte çocuklarda astımın kontrolünde önemli katkı sağlayacaktır.

Kortikosteroid ilaçlar astım tedavisinin temel taşlarından biridir [2]. Ancak, steroidlere atfedilen yanlış ya da abartılı düşünceler gerekli olsa bile steroidlerin kullanımından kaçınmaya neden olmaktadır. Özçeker ve ark. tarafından Türk toplumunda yapılan çalışmada, 500 ebeveynin %24,8'i (n=124) kortikofobi nedeniyle ilaç tedavisini kestikleri veya değiştirdikleri belirtilmiştir [27]. Çalışmamızdaki annelerin %33,4'ü oral steroidlerin kısa süreli kullanılsalar bile ciddi yan etkiye neden olacağını düşünmektedir. Bu noktadaki bilgi eksikliğine karşın annelerin %69,2'si büyüme üzerindeki etkisinin dozla ilişkili olduğunun farkındadır.

Ebeveynlerin astımlı çocuklarda fiziksel aktiviteye karşı koruyucu tutumları; çocukların belirti farkındalığının olmayışı nedeniyle egzersize bağlı astım atağı gelişme korkusu, tedaviye uyumun kötü olması ve ilaç kullanmayı reddetmesi, astım yönetimi ile ilgili zorluklar, okulda astım yönetimine güven eksikliği, okulda spor tesislerinin eksikliği, güvenli olmayan bölgelerin olması ve fiziksel aktivitenin mali yükü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [28]. Çalışmamızda, "Astımlı çocuklara karşı aşırı koruyucu davranış obeziteye yol açabilir" cümlesine annelerin %52,5'i doğru yanıt verirken, "Astımı tetiklediği için astımlı çocukların düzenli egzersiz yapmaları önerilmez" cümlesine %63,1'i, "Astım hastaları için uygun olan tek spor yüzmedir" cümlesine ise annelerin yalnızca %49,5'i doğru yanıt vermiştir. Bu sonuçlar, egzersiz ve fiziksel aktivitenin astım hastalarındaki öneminin daha fazla vurgulanmasına ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Ebeveynlerin astımı kabullenmesi tedavi uyumu için önemlidir [29]. Ailelerin endişelenmesinin önüne geçmek için astım yerine astım başlangıcı ve hafif astım gibi tabirler kullanılmaktadır. Çalışmamızda, annelerin yaklaşık 3/4'ünün "astım başlangıcı" ve "hafif astım" tabirleri ile kastedilenlerin astımdan farklı bir hastalık olduğunu düşündükleri saptanmıştır. Ebeveynlere hastalığı açıklarken doğru isimlendirme kullanılması ebeveynlerin astımı kabullenmesi ve doğru algılamasına katkı sağlayacaktır.

Çalışmamızda, annelerin neredeyse tamamının sigaranın astım üzerindeki olumsuz etkilerinin farkında olduğu saptanmıştır. Buna karşın, aynı popülasyonda sigara içme oranının %22,3 ve evde sigara içilmesi oranının %43,7 olduğu saptanmıştır. Bu sonuç, ebeveynlerin sigara ile mücadele konusunda bilgi ve farkındalıklarının artırılması yanında davranış değişikliği yaratacak ek yöntemlerin uygulanmasına gereksinim duyulduğunu göstermektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; anketin hastanede kontrole gelmiş anneler tarafından doldurulması ve anket sonuçlarının çocukların kontrol durumları ile ilişkisine bakılmaması olarak sıralanabilir. Yalnızca hastaneye gelen anneler üzerinde çalışılması; hastaneye başvurmak istemeyen, düzenli takibe gelmeyen ve hastalığı kabullenmek istemeyen annelerin değerlendirilme olasılığını azaltmıştır. Çalışmamızın güçlü yanları ise; literatürde benzer bir çalışmanın olmaması, internet çağında annelerin astım hakkındaki bilgi düzeylerinin ortaya konulması ve valide anket soruları yanında toplumumuza özgü olduğunu düşündüğümüz bazı anket sorularının da annelere yöneltilmiş olmasıdır.

Sonuç olarak, annelerin astım tanımı, tedavisi ve korunma yöntemleri ile ilgili bilgi düzeylerinin artırılması gerektiği saptanmıştır. Bu nedenle astım tanısı, korunma yöntemleri ve tedavisi hakkında özellikle eğitim seviyesi düşük anneleri hedefleyen eğitim programları düzenlenmelidir. Bu eğitimlerin yinelenmesi ve annelerin motive edilmeleri bilginin kalıcı olmasına ve yaşama geçirilmesine katkı sağlayacaktır. Eğitim düzeyi ve çalışan anne olunması doğru bilgiye sahip olmayı etkileyen faktörlerdir. Annelerin çocukların tedavi ve izlemindeki önemli rolleri göz önüne alındığında mevcut durumun iyileştirilmeye gereksinim duyduğu açıktır. Annelerin astım bilgi düzeylerinin artırılmasının ve bu konudaki eğitimlerin yinelenmesinin çocukluk çağı astım kontrolünün sağlanmasında önemli kazanımlar sağlayacağını düşünüyoruz.

Etik Kurul Onayı: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alındı (2017-3/14).
Çıkar Çatışması: Yoktur.
Finansal Destek: Yoktur.
Hasta Onamı: Çalışmaya katılanlardan onam alınmıştır.

Ethics Committee Approval: Uludağ University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee approval was obtained (2017-3/14).
Conflict of Interest: None.
Funding: None.
Informed Consent: Inform consent was obtained from participants in the study.

KAYNAKLAR

1. Malveaux FJ. The state of childhood asthma: Introduction. Pediatrics. 2009;123:129-30. https://doi.org/10.1542/peds.2008-2233B
2. GINA 2019 (Global Initiative for Asthma (GINA) Program 2019. www.ginaasthma.org)
3. Fitzclarence CA, Henry RL. Validation of an asthma knowledge questionnaire. J Paediatr Child Health. 1990;26:200-4. https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.1990.tb02429.x
4. Demirbaş BC, Çekiç Ş, Canıtez Y, Sapan N. Okul Çağındaki Astımlı Olguların Çocukluk Çağı Astım Kontrol Testi ile Değerlendirilmesi. JCP. 2017;15:14-25.
5. Cabello MTL, Gutiérrez RS, Higuera LG, Belmonte EP, Pérez MJC. Conocimientos sobre el tratamiento médico del asma en padres de niños asmáticos. Bol Pediatr. 2014;54:168-72.
6. Roncada C, Cardoso TA, Bugança BM, Bischoff LC, Soldera K, Pitrez PM. Levels of knowledge about asthma of parents of asthmatic children. Einstein (Sao Paulo). 2018;16:eAO4204. https://doi.org/10.1590/s1679-45082018ao4204
8. Ho J, Bender BG, Gavin LA, O'Connor SL, Wamboldt MZ, Wamboldt FS. Relations among asthma knowledge, treatment adherence, and outcome. J Allergy Clin Immunol. 2003;111:498-502. https://doi.org/10.1067/mai.2003.160
9. García-Luzardo MR, Aguilar-Fernández AJ, Rodríguez-Calcines N, Pavlovic-Nesic S. Conocimientos acerca del asma de los padres de niños asmáticos que acuden a un servicio de urgencias. Acta Pediatr Esp. 2012;70:196-203.
10. Roncada C, Oliveira SG, Cidade SF, et al. Asthma treatment in children and adolescents in an urban area in southern Brazil: popular myths and features. J Bras Pneumol. 2016;42:136-42. https://doi.org/10.1590/S1806-37562015000000166
11. Zhao J, Shen K, Xiang L, et al. The knowledge, attitudes and practices of parents of children with asthma in 29 cities of China: a multi-center study. BMC Pediatr. 2013;13:20. https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-20
12. Urrutia-Pereira M, Mocellin LP, de Oliveira RB, Simon L, Lessa L, Solé D. Knowledge on asthma, food allergies, and anaphylaxis: Assessment of elementary school teachers, parents/caregivers of asthmatic children, and university students in Uruguaiana, in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. Allergol Immunopathol (Madr). 2018;46:421-30. https://doi.org/10.1016/j.aller.2017.09.018
13. Santana LF, Bastos RC, Martinez-Silveira MS, Souza LS. Educational interventions for children with asthma: an analytical review of the literature. J Bras Pneumol. 2005;31:445-58. https://doi.org/10.1590/S1806-37132005000500013
14. Zuniga CG, Kirk S, Mier N, Garza NI, Lucio RL, Zuniga MA. The impact of asthma health education for parents of children attending head start centers. J Community Health. 2012;37:1296-300. https://doi.org/10.1007/s10900-012-9571-y
15. Boyd M, Lasserson TJ, McKean MC, Gibson PG, Ducharme FM, Haby M. Interventions for educating children who are at risk of asthma-related emergency department attendance. Cochrane Database Syst Rev. 2009;15:CD001290. https://doi.org/10.1002/14651858.CD001290.pub2
16. Çevik Ü, Keleş S, Keser M, Reisli İ. Astımlı çocuğu olan ebeveynlere verilen hemşirelik eğitiminin kaygı düzeylerine etkisi. Genel Tıp Derg. 2006;16:53-9.
17. Radic SD, Milenkovic BA, Gvozdenovic BS, Zivkovic ZM, Pesic IM, Babic DD. The correlation between parental education and their knowledge of asthma. Allergol Immunopathol (Madr). 2014;42:518-26. https://doi.org/10.1016/j.aller.2013.12.007
18. Koster ES, Wijda AH, Koppelman GH, Postma DS, Brunekreef B, De Jongste JC, et all. Uncontrolled asthma at age 8: the importance of parental perception towards medication. Pediatr Allergy Immunol. 2011;22:462-8. https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01150.x
19. Franken MMA, Schie MTMV, Ahmad YI, Koopman HM, Versteegh FGA. The presentation of a short adapted questionnaire to measure asthma knowledge of parents. BMC Pediatr. 2018;18:14. https://doi.org/10.1186/s12887-018-0991-4
20. Silva CM, Barros L. Asthma knowledge, subjective assessment of severity and symptom perception in parents of children with asthma. J Asthma. 2013;50:1002-9. https://doi.org/10.3109/02770903.2013.822082
21. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S; Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Thorax. 2009;64:476-83. https://doi.org/10.1136/thx.2008.106609
22. AlOtaibi E, AlAteeq M. Knowledge and practice of parents and guardians about childhood asthma at King Abdulaziz Medical City for National Guard, Riyadh, Saudi Arabia. Risk Manag Healthc Policy. 2018;11:67-75. https://doi.org/10.2147/RMHP.S143829
23. Haughney J, Price D, Kaplan A, et al. Achieving asthma control in practice: understanding the reasons for poor control. Respir Med. 2008;102:1681-93. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.08.003
24. Yilmaz O, Eroglu N, Ozalp D, Yuksel H. Beliefs about medications in asthmatic children presenting to emergency department and their parents. J Asthma. 2012;49:282-7. https://doi.org/10.3109/02770903.2011.654021
25. Law GC, Jones CJ, Bülbül A, Smith HE. "At a loss of what to do": a qualitative analysis of parents' online discussion forums about their administration of asthma inhalers to their young children. J Asthma. 2019;19:1-10. https://doi.org/10.1080/02770903.2019.1615941
26. Simba J, Marete I, Waihenya R, Kombe Y, Mwangi A, Mburugu P, et all. Knowledge and perceptions on childhood asthma among care-takers of children with asthma at a National Referral Hospital in Western Kenya: a descriptivestudy. Afr Health Sci. 2018;18:965-71. https://doi.org/10.4314/ahs.v18i4.16
27. Özçeker D, Uçkun U, İslamova D, Tamay Z, Güler N. Corticosteroid phobia among parents of asthmatic children. Turk J Pediatr. 2018;60:142-6. https://doi.org/10.24953/turkjped.2018.02.004
28. Kornblit A, Cain A, Bauman LJ, Brown NM, Reznik M. Parental Perspectives of Barriers to Physical Activity in Urban Schoolchildren With Asthma. Acad Pediatr. 2018;18:310-6. https://doi.org/10.1016/j.acap.2017.12.011
29. Searle A, Jago R, Henderson J, Turner KM. Children's, parents' and health professionals' views on the management of childhood asthma: a qualitative study. NPJ Prim Care Respir Med. 2017;27:53. https://doi.org/10.1038/s41533-017-0053-7

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2020;10(3):267-73
doi:10.5222/buchd.2020.09471

Özgün Araştırma / *Research Article*

Congenital Disorder of Glycosylation: Clinical and Molecular Characteristics of 9 Patients from Turkey

Konjenital Glikozilasyon Defektleri: Türkiye'den 9 Hastanın Klinik ve Moleküler Özellikleri

Melis Köse
Engin Köse
Mehtap Kağnıcı
Hande Gazeteci Tekin
Burçin Özen
Taha Resid Özdemir
Özgür Kırbıyık
Hüseyin Onay
Ünsal Yılmaz
Aycan Ünalp

ABSTRACT

Objective: *Congenital defects of glycosylation (CDG) belongs to a group of genetic diseases that lead to impairment in protein, lipid glycosylation and glycosylphosphatidylinositol synthesis. More than 140 types of CDG have been identified and the number is increasing day by day. Since glycosylation is very important for post-translational process and glycosylation is required for half of the proteins in human organism to be able to exert an effect, causes the disease to have an extremely wide clinical spectrum in affected patients. Our aim is to share the clinical features of our patients with CDG and contribute to increase in the awareness of this disease group with highly heterogeneous clinical spectrum.*
Method: *Nine patients from 9 families whose molecular and biochemical diagnosis was confirmed were included in the study. All patients were evaluated by a specialist.in pediatric metabolism Laboratory analysis results and clinical features were obtained from hospital records. Our study presents clinical, biochemical and molecular properties of 9 patients.*
Results: *The patients were detected as having PMM2-CDG (CDG Ia) (n=4), MPI-CDG (CDG Ib) (n=1), ALG3-CDG (CDG Id) (n=1), ALG1-CDG (CDG Ik) (n=1), DOLK-CDG (CDG Im) (n=1) and COG4-CDG (CDG IIj) (n=1). Sialotransferrin electrophoresis could be performed in 8 of 9 patients. Six patients were diagnosed using high- throughout next -generation sequencing technologies. In all of our patients previously indentified variants have been detected.*
Conclusion: *Our study is one of the first CDG case series presented in our country. CDG should be kept in mind as an important preliminary diagnosis in patients with multisystemic involvement and neurological findings.*

Keywords: *CDG, congenital disorder of glycosylation, PMM2, MPI, ALG1, ALG3, DOLK, COG4, next- generation sequence analysis, sialotransferrin electrophoresis*

ÖZ

Amaç: *Konjenital glikozilasyon defektleri (CDG), protein ve lipid glikozilasyonu ve glikozilfosfotidilinositol sentezinde bozukluğa yol açan bir grup genetik hastalıktır. Yüz kırktan fazla CDG tipi tanımlanmıştır ve sayı her geçen gün artmaktadır. Glikozilasyonun post-translasyonel süreç için çok önemli olması ve insan organizmasındaki proteinlerinin yarısının etki olabilmesi için glikozillenmesi gerekliliği hastaların son derece geniş bir klinik spektruma neden olmaktadır. Çalışmamızın amacı; CDG tanısı ile izlediğimiz hastaların klinik özelliklerinin paylaşılması ve son derece heterojen klinik fenotipe sahip bu hastalık grubuna ait farkındalığın arttırılmasın katkıda bulunmaktır.*
Yöntem: *Moleküler ve biyokimyasal olarak tanısı doğrulanan 9 aileden 9 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve tüm hastalar çocuk metabolizma uzmanı tarafından değerlendirilmiştir. Laboratuar analiz sonuçları ve klinik özellikleri hastane kayıtlarından elde edilmiştir. Çalışmamız; 9 hastanın klinik, biyokimyasal ve moleküler özelliklerini sunmaktadır.*
Bulgular: *Dört hasta PMM2-CDG (CDG Ia), 1 hasta MPI-CDG (CDG Ib), 1 hasta ALG3-CDG (CDG Id), 1 hasta ALG1-CDG (CDG Ik), 1 hasta DOLK-CDG (CDG Im), 1 hasta COG4-CDG (CDG IIj) olarak saptanmıştır. Hastalarımızın tamamında sialotransferrin elektroforezi yapılabilmiştir. Altı hasta yüksek çıktılı next generation sequencing teknolojileri ile moleküler tanı almıştır. Hastalarımızın tamamında literatürde daha önce tanımlanmış varyantlar saptanmıştır.*
Sonuç: *Çalışmamız, ülkemizden sunulan ilk CDG olgu serilerinden birisi olma özelliğini taşımaktadır. Multisistemik tutulumu olan, nörolojik bulguları olan hastalarda CDG önemli bir ön tanı olarak akılda tutulmalıdır.*

Anahtar kelimeler: *CDG, konjenital glikozilasyon defektleri, PMM2, MPI, ALG1, ALG3, DOLK, COG4, yeni nesil dizi analizi, sialotransferrin elektroforezi*

Received/Geliş: 06.04.2020
Accepted/Kabul: 31.05.2020
Published Online: 22.12.2020

Melis Kose
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Metabolizma Ünitesi, İzmir - Türkiye
drmelisdemir@gmail.com
ORCİD: 0000-0003-2255-3725

E. Köse 0000-0001-7238-2894
Urfa Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bölümü, Urfa, Türkiye

M. Kağnıcı 0000-0002-7071-9200
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Metabolizma Bölümü, Antalya, Türkiye

H. Gazeteci Tekin 0000-0002-4407-164X
İzmir Çiğli Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bölümü, İzmir, Türkiye

B. Özen 0000-0003-1975-2299
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, İzmir, Türkiye

T.R. Özdemir 0000-0003-4870-6945
Ö. Kırbıyık 0000-0003-1333-2007
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genetik Bölümü, İzmir, Türkiye

H. Onay 0000-0002-0584-8866
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Ü. Yılmaz 0000-0002-7256-8557
A. Ünalp 0000-0002-3611-5059
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Behçet Uz Çocuk Sağlığı, Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bölümü, İzmir, Türkiye

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

INTRODUCTION

Congenital disorders of glycosylation (CDG) is a group of congenital metabolic diseases that are gradually increasing in incidence day by day after its definition by Jaeken et al. in 1980 for the first time as a carbohydrate- deficient glycoprotein syndrome. Basically, glycosylation occurs as a result of defects formed during the synthesis of glycoproteins or glycolipids and during incorporation of glycans to proteins and lipids [1]. Glycosylation is a set of reactions that take place in the participation of monosaccharides in processes during the synthesis, construction, enzymatic reactions or destruction of protein and lipid compounds in all living species. It is the most common and complex type of post-translational modification in the organism [2]. Among all genes in the human genome, 2% encode different stages of glycosylation and 50% of the human proteome is glycosylated [3].

Glycosylation takes place mainly in the cytosol, endoplasmic reticulum (ER) and the Golgi apparatus. Eight different biochemical pathways are involved in this process; however, the most well-known one is N- and O- glycosylation of proteins [4]. Congenital disorders of glycosylation disorders are classified in groups as N-glycosylation, O-glycosylation, combined N- and O-glycosylation disorders, defects of glycolipid and glycosylphosphatidylinositol (GPI) synthesis, multiple glycosylation pathways and other pathways. Protein N-glycosylation defects are the most common ones among different glycosylation disorders. Multiple glycosylation and other glycosylation pathway disorders include some recently identified disorders of vesicular transport, nucleotide-sugar transport, and O-mannozylation disorders [5]. Probably the most accurate and indisputable aspect of CDG symptomatology is the high phenotypic variability compared to any other congenital metabolic disease. Undoubtedly, the common presence of glycosylation in all cells and its requirement in many biological processes provides the basis for this condition. The clinical phenotype can range from mild to severe and from single organ to multiple system involvement [4,6].

Currently, more than 140 different CDG subtypes have been defined [2]. The glycosylation pattern of sialotransferrin was the basis for the first CDG classification. Therefore, the CDG nomenclature was classified as CDG-I and CDG-II. However, the increasing number of CDG subtypes and definition of cases discordant with any glycosylation patterns was the basis for a formulation of a new nomenclature as 'affected gene-CDG'.

Since consanguineous marriage is common in our country, the estimated prevalence of congenital glycosylation defects, a subset of congenital metabolic diseases like all other Mendelian diseases, is also at a high level [7,8]. Performance of very important tests in the diagnostic process of CDG related to sialotransferrin glycosylation, apolipoprotein C-III isoelectric focusing (IEF) and N-glycan profile in only a small number of centers cause prolongation of the diagnostic process. In addition, the definitive diagnosis needs molecular confirmation in patients who are tested, which broadens the spectrum of molecular genetic analysis in the diagnosis of the disease. The recent widespread use of new generation sequence analysis techniques has increased the chance of diagnosis of this disease group with many subtypes.

This study presents the clinical, laboratory, molecular features and diagnostic processes of 9 patients with 6 different CDG types. Our aim is to share the clinical features of our patients with CDG and contribute to increase in the awareness of this highly heterogeneous clinical spectrum among pediatricians.

MATERIAL and METHODS

Nine patients diagnosed to have CDG in pediatric metabolism department were retrospectively evaluated. Demographic findings of the patients, age of onset of the disease, primary symptoms, antenatal and postnatal history, features of medical history, physical examination findings, nutritional features, neurological, hepatogastrointestinal, sensorineural and endocrine manifestations, laboratory data (complete blood count, coagulation parameters, liver transaminases, kidney function tests, thyroid function tests, fasting glucose and insulin levels),

echocardiography, abdominal ultrasonography, magnetic resonance imaging of the brain, sialotransferrin electrophoresis and results of molecular genetic analysis were recorded. Diagnosis was made using sialotransferrin electrophoresis and molecular genetic methods in all patients however in 6 patients; sialotransferrin electrophoresis was performed after molecular genetic diagnosis was made for the confir-

Table 1. Demographic, clinical, biochemical and molecular findings of patients.

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9
Diagnosis	PMM2	PMM2	ALG3	ALG1	DOLK	PMM2	PMM2	MPI	COG4
Gender	Male	Male	Male	Female	Female	Female	Female	Female	Female
Age at onset	3 m	4 m	Neonate	2 m	Neonate	3 m	2 m	5 m	2 m
Age at diagnosis	8 m	12 m	13 m	2 m	-	16 m	19 m	54 m	36 m
Following time	23 m	9 m	38 m	1 m	18 d	21 m	16 m	9 m	41 m
Follow-up	Alive	Alive	Alive	Exitus	Exitus	Exitus	Exitus	Alive	Alive
Consanguinity	+	+	+	+	-	+	-	+	+
Microcephaly	+	+	+	+	+	+	+	-	+
Inverted nipples	+	+	-	-	+	+	+	-	-
Abnormal fat distribution	-	+	-	-	-	+	-	+	-
Dysmorphic face	+	+	+	+	+	+	+	-	+
Intellectual disability	+	+	+	NA	NA	+	+	-	+
Hypotonicity	-	+	-	+	+	+	+	-	+
Spasticity	+	-	+	-	-	-	-	-	-
Epilepsia	+	+	+	+	+	+	+	-	+
Neuropathy	-	+	+	NA	NA	+	-	-	+
Sensoryneural hearing loss	+	-	+	-	NA	+	-	-	-
Strabismus	+	+	+	+	-	+	+	-	+
Nystagmus	-	+	-	+	-	+	-	-	-
Optic atrophia	-	+	+	+	-	+	+	-	+
Retinitis Pigmentosa	-	-	-	-	-	+	+	-	-
Colobom	+	-	-	-	-	-	-	-	+
Grow retardation	+	+	-	+	-	+	+	+	+
Hepatomegalia	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Hepatic fibrosis	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Hepatic Failure	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Diarrhea	-	-	-	-	+	-	-	+	+
Protein loosing enteropathy	-	-	-	-	-	-	-	+	-
İchtiosis	-	+	-	-	+	-	-	-	-
Nonimmun Hydrops Fetalis	-	+	-	+	-	+	-	-	-
Cerebellar Atrophia	+	+	+	+	+	+	+	-	+
Cardiyomyopathia	+	+	+	+	-	+	-	-	+
Kiphosis	-	+	+	-	-	+	-	-	+
Scoliosis	+	+	+	-	-	-	+	-	+
Chest abnormality	+	-	+	-	-	+	-	-	+
Hypoglicemia	-	-	-	+	+	-	-	+	-
Hyperinsulinism	-	-	-	+	+	-	+	+	-
Prolonged coagulation	-	-	-	+	+	-	-	+	-
Protein C,S, ATIII abnormality	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Hypoalbuminemia	-	-	-	+	-	-	-	+	-
Tyroid Function Abnormality	-	+	-	-	-	+	-	+	-
Hypocholesterolemia	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Sialotransferrin Elektrophoresis Patern	Tip 1 Patern	Tip 1 Patern	Tip 1 Patern	Tip 1 Patern	- N.A.	Tip 1 Patern	Tip 1 Patern	Tip 1 Patern	Tip 2 Patern
Mutation spectrum	Hom. c.691 G>A	Hom. c.691 G>A	Hom. c.165C>T	Hom. c.773C>T	Hom. c.1558 A>G	Comhtz c.422 G>A/ c.385 G>A	Comhtz c.647 A>T/ c.691 G>A	Hom. c.1193T>C	Hom. c.1647 +5G>A

+, finding is present; –, finding is absent; N.A; not available, ATIII; Antitrombin III, TFI; Transferrin izoelectric focusing; m, month; d, day, Hom; homozygous, comhtz; compound heterozygous.

mation of diagnosis.The segregation analysis of the index case was performed in the mother, father and healthy siblings.

RESULTS

The female/male ratio of the patients was found as 5/4. Mean age at the onset of symptoms (2.4±1.5: median: 2, 0-5 months), and at the time of diagnosis (17.7±17.1 :median: 13, range:0-54 months), mean duration of follow-up (17.5±14.7: median: 16, range: 0-41 months), and diagnostic process (15.3±16.3: median:12, range:0-49 months), and mean time interval to retrieve expert evaluation of metabolism (12.3±13.7: median:10, range:0-42 months) were also recorded . Consanguineous marriage was detected in 7 cases. Death of a sibling with a similar history was present in 4 patients. During the follow-up period, 4 patients died, and 5 patients were still alive at the time of preparation of this article.

Before evaluation of our patients by the metabolism department, the number of applications to other departments ranged between 2 and 5. Most of the patients were diagnosed after an average of 12 months of research. It has been determined that the patients applied to general pediatrics, pediatric neurology and pediatric gastreonterology departments before assessment of their metabolic status. It was observed that 5 out of 9 patients applied to the outpatient clinics of general pediatrics (P2, P3, P7, P8, P9). When the complaints of the patients who applied to outpatient clinics of general pediatrics were examined, the most common ones were seizures (8/9; 88%), developmental retardation (8/9; 88%), growth retardation (8/9; 88%), and nutritional problems (5/9; 55%) In addition, low blood sugar (3/9; 33.3%); diarrhea (3/9; 33.3%) were also among the complaints of the patients. The most common dysmorphic findings and neurological findings were (hypotonicity, spasticity, developmental retardation [8/9; 88.8%]), eye abnormalities (strabismus, nystagmus, optic atrophy, retinitis pigmentosa, coloboma [7/9; 77.7%]), cardiomyopathy (6/9; 66.6%), bone findings (scoliosis, kyphosis, chest abnormalities [5/9; 55.5%) gastrointestinal system findings (hepatomegaly, elevated liver transaminases, liver fibrosis, liver failure, diare [3/9; 33.3%]), non-immune hydrops fetalis (NIHF) (3/9; 33.3%), and coagulopathies (3/9; 33.3%).

The diagnoses of the patients were detected as follows:, PMM2-CDG (CDG Ia) (n=4), MPI-CDG (CDG Ib) (n=1), ALG3-CDG (CDG Id) (n=1), ALG1-CDG (CDG Ik) (n=1), DOLK-CDG (CDG Im) (n=1), and COG4-CDG (CDG IIj) (n=1). Sialotransferrin electrophoresis could be performed in all patients. While, patients were diagnosed by using whole exome sequencing (WES) (n=4), Trusight Inherited Disease® panel (1), and 1 patient with Illumina ® Trusight One Sequencing Panel (n=1). All of our patients had variants that were previously identified in the literature. The clinical, laboratory and molecular findings of our patients are summarized in Table 1. Since our patients had a heterogeneous distribution, our largest subgroup included 4 patients (PMM2-CDG), (Table 1) , clinical and laboratory features were arranged to include all the findings we have expected to see in CDG. Three of our patients were among the CDG types that were reported in fewer than 20 cases in the literature (P3, P5, P9).

DISCUSSION

Congenital disorders of glycosylation (CDG) belong to a clinically and genetically highly heterogeneous group. Since the diagnostic tests are performed in very few centers in our country and uncovering by health insurances is one of the most important factors that complicate the diagnostic process in addition to clinical heterogeneity, the next generation sequence analysis (NGS) methods have become more feasible and the costs have decreased gradually facilitating the diagnostic process in disease groups with many subtypes, allele and locus heterogenities such as CDG. Treatment to change the natural course of the disease is possible in very few subtypes of CDG.

The clinical spectrum of CDG patients is quite wide. However, neurological, dysmorphic and cardiac findings were observed to be more prominent (Table 1). Among 9 patients in this present study, 8

(8/9; 88.8%) cases manifested at least one neurological finding, and 8 (8/9, 88.8%) of them had dysmorphic findings. Epilepsy and intellectual disability are present in all patients with neurological findings. Cerebellar atrophy appears as a finding of imaging studies in all 8 patients with neurological findings. This condition is in accordance with previous literature knowledge [9,10]. Cardiomyopathy (CMP) is the third most common finding (6/9; 66.6%). Interestingly, there were no other cardiac anomalies other than CMP, especially in the PMM2-CDG group, which was evaluated extensively in both this present study and in the literature because it is the most common group [10-12]. Hypertrophic CMP was observed in 2 of our 4 patients in the PMM2-CDG group (2/4; 50%); however, anatomical defect , pericardial effusion, and related rhythm disturbances, were not seen. In the study of Yıldız et al. [7] presenting 11 PMM2-CDG patients from our country, 36% of them were reported to have hypertrophic CMP, while 45% of the cases had additional pericardial effusion. Another finding that was different from the literature in terms of CMP was that none of the cardiac manifestations was seen in our DOLK-CDG patient. In their study, Rush et al. reviewed cases of DOLK-CDG and reported at least one cardiac manifestation, primarily cardiomyopathy in 16 out of 20 patients (16/20, (80%). In this present series, another finding that is different from the literature results, is that gastrointestinal symptoms were seen in a smaller number of patients, except for the MPI-CDG patient. PMM2-CDG, ALG1-CDG, ALG3-CDG and COG4-CDG which were the types encountered in our patient group were reported to manifest with liver involvement other than the MPI-CDG [13]. However, no liver involvement was seen in any of our patients except the patients with MPI-CDG. In this present study any findings of liver involvement were not seen in the majority of cases with PMM2-CDG. In a French-based study evaluating 96 PMM2-CDG patients, 43.1% of them had elevated liver transaminases. On the other hand, levels of antithrombin III (AT-III), protein C and protein S which are among the glycosylated proteins synthesized in the liver and important for the hepatic synthesis were found to be lowered in 33%, 31.8% and 5.4% of the patients, respectively [12]. Both liver transaminases and protein C, S, and AT-III levels were normal in all of our PM2-CDG patients and any coagulopathy was not observed.

CDG group shows multisystemic involvement like the other types of inborn errors of metabolism. The fact that the phenotype of diseases is so wide is also of great importance for general pediatricians or other specific branches that are the first physicians who examine these patients. In our patient group, it can be seen that the time for patients to reach department of metabolism can be extended up to 49 months and the patients consulted to 2 to 5 different sections before they came to the metabolism section. When CDG group is considered per se, it is extremely rare, but when evaluated collectively, it is a disease group that has the potential to appear more frequently. For this reason, the recognition of the first signs or common features of the disease by pediatricians is especially important for the treatable groups. Epilepsy, developmental retardation, nutritional abnormalities are the most common conditions followed by hypoglycemia, diarrhea and coagulopathies. When the first admission complaints of patients to the other departments are evaluated epilepsy, developmental retardation, and nutritional abnormalities are the most common condiitons followed by hypoglycemia, diarrhea and coagulopathies. Considering that one of the most important physical examination findings of CDG types other than CDGIb (MPI-CDG) is dysmorphic findings, it should be kept in mind that patients with dysmorphic findings, bleeding disorders, hypoglycemia, neurological findings, gastrointestinal findings must be evaluated in terms of CDG.

When the mutation spectrum of our patients was examined, a total of 18 alleles from 9 families were analyzed. The c.691 G>A variant was detected in 5 alleles and evaluated as the most common variant. However, in our patient group, since 6 different CDG types were detected in 9 patients and the single type detected in more than 1 patient was PMM2-CDG, it would not be possible to specify allele frequency in this present study. In our study, c.691G>A variant was found in 5 (5/8, 62.5%) out of 8 alleles when

evaluated among 4 PMM2-CDG patients. As the most common PMM2 variant in the literature, c.422 G>A variant, was detected in 1 allele in our study. This is contradictory to the literature findings and might be due to the low number of patients in this present study. However, c.691 G> A variant was detected most frequently by Yıldız et al. [7] in their study including 11 Turkish patients. Although this suggests that the prevalence of this variant mentioned above might be higher in the Turkish community compared to other societies, no further interpretation can be made due to the inadequate number of patients and in-house data [12,13].

As diagnostic processes of the patients, WES was used in 4, hereditary disease panels and next generation sequencing technique in 2 patients. In 4 patients, we were able to reach a preliminary diagnosis by sialotransferrin electrophoresis before the molecular diagnosis was achieved. In 5 patients, verification of the diagnosis and reverse phenotyping were performed using silaotransferrin electrophoresis following genetic diagnosis. An important indication for the use of high-throughout NGS techniques (WES and inherited panel) in 6 of our patients was probably the high locus and phenotypic heterogeneities of the CDG group. Sixty new CDG types have been identified using high- throughout NGS techniques at many centers so the laboratory costs are coming down [14]. Performing molecular genetic technologies are gradually getting easier at a faster pace. However, since other tests including sialotransferrin electrophoresis and biochemical verification tests of CDG such as apolipoprotein C-III isoelectric focusing (IEF) and N-glycan profile can only be performed in very few reliable centers, it is difficult to access to these tests and thus the demand for molecular analysis increases.

CONCLUSION

Since consanguineous marriages are highly prevalent in this country, the incidence of CDG group diseases, as all other autosomal recessive diseases is expected to be higher. Interestingly, however, there is no other study published in the literature on this issue apart from individual case reports and very few case series. However, many studies in the literature have shown the presence of cases of Turkish origin. Although our series has few and heterogeneously distributed cases compared to other series in the literature, it is one of the first case series presented from this country.

Ethics Committee Approval: T.C. İzmir Katip Çelebi University Rectorate Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee approval was obtained (03.12.2019/272).
Conflict of Interest: None.
Funding: None.
Informed Consent: Receipt.

REFERENCES

1. Jaeken J. Congenital disorders of glycosylation Handbook of Clinical Neurology, Oliver Dulac, Meryse Lansonde, and Harvey B. Sarnat eds. Pediatric Neurology Part III. Vol. 113 (3rd series). Elsevier 2013: p1737-43. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59565-2.00044-7
2. Pascoal C, FranciscoR, Ferro T, Dos Reis Ferreira, JaekenJ, Videira PA. CDG and immune response: From bedside to bench and back. J Inherited Metab Dis. 2020;43:90-124. https://doi.org/10.1002/jimd.12126
3. Ng BG, Freeze HH. Perspectives on Glycosylation and its Congenital Disorders. Trends Genet. 2018;34(6):466-76. https://doi.org/10.1016/j.tig.2018.03.002
4. Perez-Cerda C, Giros M.L, Serrano M, Ecay M.J, Gort L, Perez Duenas B et al. Population-Based Study on Congenital Disorders of Protein N- and Combined with O-glycosylation Experience in Clinical and Genetic Diagnosis. J. Pediatr. 2017 Apr;183:170-7. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.12.060
5. Brasil S, Pascoal C, Francisko R, Margues-da-Silva D, Andreotti G et al. CDG Therapies: From Bench to Bedside. Int J Mol Sci. 2018 Apr 27;19(5): 1304-51. https://doi.org/10.3390/ijms19051304
6. Jaeken J, Peanne R. What is new in CDG? J. Inherit. Metab. Dis. 2017 Jul;40(4):569-86. https://doi.org/10.1007/s10545-017-0050-6
7. Yıldız Y, Arslan M, Çelik G, Kasapkara ÇS, Ceylaner S, Dursun A et al. Genotypes and estimated prevalence of phosphomannomutase 2 deficiency in Turkey differ significantly from those in Europe. Am J Med Genet A. 2020;182(4):705-12. https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61488
8. Koc I. Prevalence and sociodemographic correlates of consanguineous marriages in Turkey. J Biosoc Sci. 2008;40(1):137-48. https://doi.org/10.1017/S002193200700226X
9. Scott K, Gadomski T, Kozicz T, Morava E. Congenital disorders of glycosylation: New defects and still counting. Journal of Inherited Metabolic Disease. J Inherit Metab Dis. 2014;37(4):609-17.

https://doi.org/10.1007/s10545-014-9720-9
10. Freeze HH, Eklund EA, Ng BG, Patterson MC. Neurological aspects of human glycosylation disorders. Annu Rev neurosci. 2015;38:105-25.
https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071714-034019
11. Marques da Silva D, Francisco R, Webster D, Dos Reis Ferreira, Jaeken J, Pulinilkunnil T.Cardiac complications of congenital disorders of glycosylation (CDG): a systematic review of the literature. J Inherit Metab Dis. 2017;40(5):657-72.
https://doi.org/10.1007/s10545-017-0066-y
12. Schiff M, Roda C, Monin ML, Arion A, Barth M, Bednarek N et al. Clinical, laboratory and molecular findings and long-term follo-up data in 96 French patients with PMM2-CDG (phosphomannomutase 2 congenital disorder of glycosylation) and review of the literature. J Med Genet. 2017;54(12):843-51.
https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2017-104903
13. Marques da Silva D, Dos Reis Ferreira, Monticelli M, Janeiro P, Videira PA, Witters P, Jaeken J, Cassiman D. Liver involvement in congenital disorders of glycosylation (CDG). A systematic review of the literature. J Inherit Metab Dis. 2017;40(2):195-207.
https://doi.org/10.1007/s10545-016-0012-4
14. Ng BG, Freeze HH. Perspectives on Glycosylation and its Congenital Disorders. Trends Genet. 2018;34(6):466-76.
https://doi.org/10.1016/j.tig.2018.03.002

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2020;10(3):274-80
doi:10.5222/buchd.2020.53325

Özgün Araştırma / *Research Article*

Investigation of Short and Long-Term Complications of Respiratory System After Esophageal Atresia and/or Tracheoesophageal Fistular Surgery

Gökçen Kartal Öztürk
Aykut Eşki
Esen Demir
Figen Gülen

Özofagus Atrezisi ve/veya Trakeoözofageal Fistül Cerrahisi Sonrası Solunum Sistemi Erken ve Geç Dönem Komplikasyonlarının İncelenmesi

ABSTRACT

Objective: *Esophageal atresia (EA) and/or tracheoesophageal fistula (TEF) is one of the common developmental anomalies of the foregut. Despite advances in surgical techniques and postoperative care, respiratory system complications affect the quality of life of patients. We planned to evaluate our patients in terms of the general features, the risk factors for respiratory morbidity and short- and long-term respiratory complications after corrective surgical treatment.*
Method: *Thirty-six patients with the diagnosis of EA and/or TEF and followed after surgical treatment between 2002 and 2019 were retrospectively enrolled in the study.*
Results: *The most common symptom was chronic cough (77.7%) and wheezing (41.6%). Recurrent pulmonary infections were present in the great majority of the patients. The frequency of pulmonary infections was higher in patients who had undergone dilatation due to stricture (N=14) and in patients with recurrent TEF (N=6) and malacia (N=10). Bronchiectasis was present in eight patients and hospital admission due to infections was highly frequent. Aeroallergen sensitivity was detected in four and food allergy in five patients. Scoliosis was present in 33.3% of the patients all of whom had recurrent pulmonary infections. Pulmonary function tests were performed in 10 patients. Five patients had impaired pulmonary function. Medical treatment for reflux was given to the majority of patients (N=30), while fundoplication was performed in 10 patients. Most of the patients had a significant decrease in the frequency of pulmonary infections after the procedure.*
Conclusion: *The etiology of pulmonary complications is multifactorial and many factors affect each other. Evaluation and management of the patients for each complication will improve the quality of life and comfort of the patients.*

Keywords: *Esophageal atresia, tracheoesophageal fistula, respiratory system complications*

ÖZ

Amaç: *Özofagus atrezisi (ÖA) ve/veya trakeoözofageal fistül (TÖF) önbağırsağın en sık gelişim anomalilerinden biridir. Cerrahi teknikler ve operasyon sonrası bakımdaki ilerlemelere rağmen, solunum sistemi komplikasyonları hastaların yaşam kalitesini etkilemektedir. Bu nedenle çalışmamızda, hastaların genel özelliklerini, respiratuvar morbidite risk faktörlerini ve düzeltme operasyonu sonrası solunum sistemi erken ve geç dönem komplikasyonlarını değerlendirmeyi amaçladık.*
Yöntem: *Çalışmaya 2002-2019 yılları arasında ÖA ve/veya TÖF tanısı ile düzeltme operasyonu sonrası takip edilen 36 hasta dahil edildi.*
Bulgular: *En sık semptom kronik öksürük (%77,7) ve hışıltı (%41,6) idi. Hastaların büyük çoğunluğunda yineleyen akciğer enfeksiyonu vardı. Akciğer enfeksiyonu sıklığı striktür nedeniyle dilatasyon uygulanan (N=14), rekürren TÖF (N=6) saptanan ve malazi (N=10) bulunan hastalarda daha fazlaydı. Bronşektazi sekiz hastada vardı ve bu hastalarda akciğer enfeksiyonu nedeniyle hastaneye başvuru sıktı. Dört hastada aeroallerjen duyarlılığı ve beş hastada besin alerjisi saptanmıştı. Skolyoz hastaların %33,3'ünde vardı ve bu hastaların hepsinde yineleyen akciğer enfeksiyonu bulunmaktaydı. Solunum fonksiyon testi 10 hastaya uygulanmıştı. Beş hastada solunum fonksiyon testinde düşüklük vardı. Hastaların büyük çoğunluğuna (N=30) reflü nedeniyle medikal tedavi başlanmıştı. On hastaya fundoplikasyon işlemi uygulanmıştı. İşlem sonrası birçok hastada akciğer enfeksiyonu sıklığında belirgin azalma gözlenmişti.*
Sonuç: *Hastalarda pulmoner komplikasyonların etiyolojisi multifaktöriyeldir ve birçok faktör birbirini etkilemektedir. Hastaların komplikasyonlar açısından değerlendirilmesi ve yönetimi, yaşam kalitesi ve konforunu arttıracaktır.*

Anahtar kelimeler: *Özofagus atrezisi, trakeoözofageal fistül, solunum sistemi komplikasyonları*

Received/Geliş: 03.12.2019
Accepted/Kabul: 10.05.2020
Published Online: 22.12.2020

Gökçen Kartal Öztürk
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir - Türkiye
gokcen_kartal@hotmail.com
ORCİD: 0000-0002-0793-9710

A. Eşki 0000-0001-5378-5663
E. Demir 0000-0003-2736-8924
F. Gülen 0000-0002-5431-3913
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Göğüs Hastalıkları 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

Esophageal atresia (EA) with or without tracheoesophageal fistula (TEF) is one of the common developmental anomalies of the foregut. The frequency of EA is one in 2500-4500 live births and it is more common in males. While EA may be a component of a syndrome, another anomalies might also accompany in approximately 50% of the cases [1,2]. Although antenatal diagnosis can be made, the clinical features vary according to the type of the anomaly. However, it is often diagnosed with symptoms such as increased salivation, failure of the nasogastric tube to reach the stomach, and feeding problems, and then surgical treatments are performed as soon as possible.

The problems related to the respiratory system are common at every stage of the disease. Inability to clear respiratory secretions due to tracheomalacia and swallowing disorders, esophageal dysmotility, stricture and gastroesophageal reflux (GER) and recurrent TEF have been implicated in the etiology of respiratory system problems [3-8]. Complications such as wheezing, recurrent bronchitis, and pneumonia are common in the early years, their frequency decreases over time. Impaired pulmonary function is one of the common long-term complications. Despite advances in surgical techniques and postoperative care; respiratory system complications affect the quality of life of patients in childhood and adulthood. Management of short- and long-term postoperative complications is important.

Our unit is a reference center for pediatric pulmonary diseases. EA and/or TEF patients have been followed for pulmonary complications after surgical repair and management of these complications for a long time. Therefore, we planned to evaluate our patients in terms of general features, the risk factors for respiratory morbidity and short- and long-term respiratory complications developing after surgical treatment.

MATERIAL and METHODS

Patients with EA and/or TEF and followed after surgical treatment in our department between 2002 and 2019 were retrospectively enrolled in the study. The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of our university (19-10T/33).

Demographic characteristics (1) of the patients, (2) type of anomaly, (3) additional anomalies (VACTERL, CHARGE syndrome, Feingold syndrome, cardiovascular anomalies, neuromuscular, respiratory and gastrointestinal system anomalies, etc.), (4) respiratory system characteristics (symptoms, history of pulmonary infections and bronchiolitis in the first year of life, recurrent pulmonary infection, atopy, bronchial hyperreactivity, scoliosis, etc.), (5) gastrointestinal system characteristics (symptoms, reflux treatment, etc.), (6) radiographic results for a barium swallow, (7) chest computed tomography (CT), (8) bronchoscopy, (9) pulmonary function tests (PFT) (forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in 1 second (FEV1), FEV1 / FVC ratio, forced mid expiratory flow rate (FEF25-75)) were evaluated.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using Statistical Package for the Social Sciences Statistics Package V.20.0. Shapiro-Wilk test was used to test the normality of data distribution. Continuous variables are presented as mean±SD and median (25th and 75th percentile). Categorical variables are presented as percentages. Mann-Whitney test was used to compare continuous variables between groups. Statistical significance was accepted as $p<0.05$.

RESULTS

Thirty-six patients were included in the study. The mean age of the study population was 102.6±54.9 months. The male to female ratio was equal. Twenty-eight patients (77.8%) had EA with distal TEF. The median age at diagnosis was 11.5 days (maximum 180 days). Most patients (N=30) underwent surgical treatment within the first week of life. Demographic characteristics of the patients are shown in Table 1.

History of premature birth was present in 13 (36.1%) patients. Mean birth weight was 2440±620

grams. Low birth weight was present in 41.9% of the patients. Of the patients, 59.5% had additional anomalies, including anomalies related to cardiovascular system (13.5%), genetic (11%), respiratory (5%), and neuromuscular system (5%), and extremities (5%).

One patient underwent bone marrow transplantation due to Fanconi aplastic anemia.

Table 1. Demographic characteristics of patients with repaired congenital esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula.

N=36	N (%)	Mean ± Standard Deviation
Age/Month		102.6±54.9
Gender (F/M)	18/18	
Maturity		
Premature	13 (36.1)	
Mature	23 (63.9)	
Birth weight, grams		2440±620
Age at diagnosis, days		11.5 (0-180)*
Anomaly type		
Type A, isolated EA	3	
Type B, EA with proximal TEF	2	
Type C, EA with distal TEF	28 (77.8)	
Type D, EA with proximal and distal TEF	2	
Type E, isolated TEF (H Type fistula)	1	
Type F, congenital esophageal stenosis	0	
Surgery treatment, days		
0-7 days	30 (83.3)	
>7 days	6	
Additional anomaly		
No	15 (40.5)	
VACTERL spectrum	2	
CHARGE syndrome	1	
Feingold syndrome	1	
Cardiovascular anomalies	5 (13.5)	
Respiratory system anomalies	2	
Neuromuscular anomalies	2	
Extremity anomalies	2	
Others	6 (16.6)	

*F: female, M: male. *Median (minimum-maximum).*

Respiratory system

The most common respiratory symptoms are chronic cough (77.7%), wheezing (41.6%), and stridor (27.7%). Recurrent pulmonary infections and wheezing were present in the majority of patients (N=34).

Bronchoscopy was performed in 14 patients. Malacia (tracheomalacia and bronchomalacia) were detected in 10 patients. Four patients underwent tracheostomy for severe malacia and tracheal stenosis. Recurrent TEF was observed in six patients (16.6%). Chest computed tomography was performed in 29 patients due to current respiratory symptoms. Atelectasis (N=17) and mosaic oligemia (N=11) were the most common results. Five patients had aspiration pneumonia. Bronchiectasis was present in eight patients.

Eleven patients (30.5%) were evaluated for atopy because of recurrent episodes of wheezing and atopic dermatitis. Aeroallergen sensitivity (house dust mites, grass, and pollen) was detected in four and food allergy (milk and egg white) in five patients.

Pulmonary function tests were performed in 10 patients. The mean values for FEV1 (70.3%±21.4%), FVC (63.5%±17.6%), FEV1/FVC (107.1%±8.5%) and FEF25-75 (68.1%±24.8%) were estimated as indicated. Scoliosis was present in 33.3% of the patients. The respiratory system evaluation of the patients is given in Table 2.

Table 2. Evaluation of the respiratory system in patients with repaired congenital esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula.

	N (%)	Mean ± Standard Deviation
Clinical characteristics	36	
Wheezing	15	
Chronic cough	28	
Stridor	10	
Recurrent pulmonary infections	34	
Pulmonary function test, %	10 (27.7)	
FEV1		70.3±21.4
FVC		63.5±17.6
FEV1/FVC		107.1±8.5
FEF25-75		68.1±24.8
Bronchoscopy	14 (38.8)	
Tracheomalacia	8	
Bronchomalacia	2	
Recurrent TEF	6	
Tracheal stenosis	2	
Computed tomography of the chest	29 (80.5)	
Normal	3	
Tracheomalacia and/or bronchomalacia	9	
Bronchitis	5	
Atelectasis	17	
Aspiration pneumonia	5	
Mosaic oligemia	11	
Bronchiectasis	8	

FEV1: forced expiratory volume in 1 second, FEF25-75: flow rate in the middle of forced expiration, FVC: forced vital capacity.

Gastrointestinal system

When gastrointestinal system-related problems were evaluated, vomiting (50%) and dysphagia (30.5%) were found to be the most common symptoms. Twenty-five of the patients underwent barium swallow. The most common findings were reflux (n=9, 36%) and reflux with stricture (n=11, 44%). Medical treatment for reflux was given to the majority of patients (n=30), while fundoplication was performed in 10 patients. Dilatations were performed in 14 patients due to esophageal stricture.

Related factors

The number of pulmonary infections in the first year of life was found to be significantly higher in low birth weight infants ($p<0.05$). No statistically significant difference was found between the frequency of pulmonary infection when patients with premature and mature births were compared ($p<0.05$). The number of pulmonary infections was similar in the group with and without comorbidities ($p>0.05$). In patients with malacia, the incidence of pneumonia in the first year of life was significantly higher than those without ($p<0.05$). The incidence of pulmonary infection was statistically higher in patients who underwent dilatation ($p<0.05$). Short- and long-term complications are presented in Table 3.

Table 3. Short-term and long-term complications in patients with repaired congenital esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula.

	N	%
Short-term complications		
Stricture	14	38.8
Recurrent TEF	6	16.7
Long-term complications		
Malacia (tracheomalacia and/or bronchomalacia)	10	27.7
Vocal cord dysfunction	2	5.5
Bronchiectasis	8	22.2
Asthma/allergy	4/9	11/25
Chest wall anomalies (scoliosis)	12	33.3
Impaired pulmonary function	5	13.8
Gastroesophageal reflux	30	83.3
Swallowing and feeding problems	16	44.4

Mortality

One of the patients who underwent tracheostomy for severe tracheomalacia died due to recurrent tracheostomy-related pulmonary infection.

DISCUSSION

In our study, general features of patients, risk factors for respiratory system morbidity (ies), short-, and long-term respiratory complications were evaluated in patients who underwent surgical treatment due to EA and/or TEF.

In infants born with EA and/or TEF, premature and low birth weight were observed at a rate of 20-40%; however, there were conflicting results between pulmonary morbidities and complications in these patients. Deurloo et al. [9] demonstrated that low birth weight was associated with complicated clinical conditions observed in the first year of life, whereas Legrand et al. [10] reported premature birth and intrauterine growth retardation were not associated with long-term respiratory complications and PFT impairment. In a study by Pedersen et al., comparing 59 patients aged 5-15 years with EA and/or TEF with the control group, increased gestational age and body mass index z-scores were found to be protective for pulmonary morbidity. The reason for that observation was reported to be potentially related to pulmonary complications which can be observed in premature births [11]. In our study, no statistically significant difference was found between the frequency of pulmonary infections when patients with premature and term births were compared ($p>0.05$). Low birth weight was present in 41.9% of the patients. The number of pulmonary infections in the first year of life was found to be significantly higher in low birth weight infants ($p<0.05$).

Additional anomalies may accompany 50% of EA and/or TEF patients [1,2]. Recent studies have shown that parenchymal anomalies of the lungs (such as pulmonary hypoplasia) may be a component of the VACTERL spectrum. Although concomitant anomalies are thought to affect pulmonary morbidity, studies investigating long-term complications reported no predictive role for anomalies in the deterioration of PFT [12,13]. There was no statistically significant difference between the groups with and without additional anomalies as for the number of pulmonary infections ($p>0.05$).

One of the causes of early recurrent pulmonary

infections and aspiration pneumonia is the development of stricture in the anastomosis line. Recurrent esophageal dilatations are performed during the course of the treatment [14]. Different rates of anastomotic strictures have also been demonstrated by Celayir [15], Bakal [16] and Taşkınlar [17] in 7.4%, 20%, 55% of their patients, respectively. In our study, 38.8% of the patients had esophageal stricture on barium swallow and 14 patients had dilatation due to the presence of a stricture. The number of pulmonary infections were statistically higher in patients who underwent dilatation (p>0.05).

Recurrent TEF may be seen in 5-10% of patients in the early postoperative period [18]. In a study, 43 patients aged between 3 and 20 years who underwent repair EA and/or TEF were retrospectively evaluated. Recurrent TEF was observed in barium swallow in 15.4% of the patients, while recurrent TEF was detected in 20% of the patients by bronchoscopy and esophagoscopy. Recurrent pulmonary infections were observed in all patients with recurrent fistulas (N=6). Therefore, endoscopic evaluation is recommended in patients with esophageal symptoms. Since pulmonary morbidity is increased in these patients, it is recommended to evaluate the patients with PFT annually [19]. In our study, 16.7% (N=6) of the patients had recurrent TEF following esophagoscopic and bronchoscopic examinations. In our study all patients with fistula had chronic cough symptoms and recurrent pulmonary infections. Patients with recurrent fistulas underwent surgical treatment.

The factors affecting long-term pulmonary complications and pulmonary morbidity can be classified as factors related to upper and lower airways, gastrointestinal tract, aspiration and dysphagia [8]. Tracheomalacia is the most common factor affecting upper airways and can be observed in 37-75% of patients [20]. In our study, 10 patients (27.7%) had malacia. Malacia was found in 9 patients who underwent bronchoscopy and 9 patients who underwent chest CT. Two patients underwent aortopexy and four patients tracheostomy for severe malacia and tracheal stenosis. Tracheomalacia can cause recurrent pulmonary infections by disrupting clearance of secretions. In patients with malacia, the incidence of pneumonia in the first year of life was significantly higher than those without (p<0.05). Less frequent complications of other upper airways are the presence of laryngeal cleft and vocal cord dysfunction. In our study, laryngeal cleft was detected in one and vocal cord dysfunction in two patients.

One of the long-term complications is impaired pulmonary function tests. More frequently restrictive type, less frequently obstructive type, and both restrictive and obstructive type disorders can be seen. The cause of deterioration in pulmonary function has not been fully explained. Sistonen et al. performed an adult study in patients who underwent corrective surgery EA and/or TEF to investigate respiratory complications and PFTs. Multivariate logistic regression analysis revealed the presence of rib fusion due to thoracotomy detected in 1/3 of the patients and the presence of GER-associated esophageal metaplasia to be the most significant risk factors for restrictive type ventilation defects. There was no correlation with age, presence of tracheomalacia, history of pneumonia, airway inflammation and respiratory symptoms in childhood (p>0.05) [12]. Chest wall anomalies and scoliosis are also common. These problems may pave the way for the development of restrictive type ventilation defects [21]. In our study, pulmonary function test was performed in 10 patients. The mean values for FEV1 (70.3%±21.4%), FVC (63.5%±17.6%) and MEF25-75 (68.1%±24.8%) were also estimated. The patients were not classified as restrictive, obstructive or mixed type because of the small number of patients who underwent pulmonary function tests and isolated spirometry measurements. Five patients had impaired pulmonary function. Scoliosis was present in 33.3% of the patients all of whom had recurrent pulmonary infections.

The incidence of physician-diagnosed asthma is higher in patients with EA and/or TEF. The frequency increases, especially in older children. In a study, recurrent wheezing episodes were found in 22% of the patients who underwent surgical treatment for EA and/or TEF, and 22% of the patients were diagnosed with asthma [3]. In another study, when the patients were compared with the control

group, the frequency of physician-diagnosed asthma was found to be 16% in EA and/or TEF patients, and 6% in the control group. In the same study, allergy was detected in 42% of the patients. Multiple aeroallergen sensitivity has been reported to be associated with respiratory symptoms, and high immunoglobulin E levels with bronchial hyperreactivity [12]. In our study, aeroallergen sensitivity was detected in 4 of 11 patients with recurrent wheezing and food allergy in 5 patients. All patients with aeroallergen sensitivity had used inhaled bronchodilators and inhaled steroids.

Several patients with gastrointestinal system problems require medical treatment due to reflux. Fundoplication is performed in patients with nutritional problems and recurrent pulmonary infections unresponsive to medical treatment. The frequency of fundoplication varies between 25-72% according to the health centers. There is no conclusive evidence of the effect of fundoplication on pulmonary function [11]. In our study, fundoplication was performed in 10 patients (27.7%). Most of the patients had a significant decrease in the frequency of pulmonary infections and bronchiolitis/bronchitis after the procedure.

The limitations of our study included the lack of evaluation of complications such as surgical procedures, duration of mechanical ventilation, intensive care unit follow-up time, early postoperative anastomotic leakage, pneumothorax, and sepsis. Since our unit is the reference center for pediatric pulmonary diseases where patients with increased risk for pulmonary complications are monitored, the number of patients with respiratory system problems is high in our study.

Respiratory morbidity is a common complication after surgical treatment in patients with EA and/or TEF. Although its frequency decreases with age, the quality of life is affected. Since the etiology is multifactorial and many factors affect each other, the management of these patients in multidisciplinary centers is important. Evaluation and management of the patients for each complication will improve the quality of life and comfort of the patients.

Acknowledgments

Financial/nonfinancial disclosures: The authors have reported to The Journal of Dr. Behçet Uz Children's Hospital that no potential conflicts of interest exist with any companies/organizations whose products or services may be discussed in this article.

Role of sponsors: This study has no sponsors.

Other contributions: The authors thank the patients, and laboratory staff members Gökay Çelik for spirometry and Sinem Özen for allergen skin prick tests.

Ethics Committee Approval: T.C. Ege University Rectorate Medical Faculty Dean's Office Medical Research Ethics Committee approval was obtained (10.04.2016/19-10T/33).

Conflict of Interest: None.

Funding: None.

Informed Consent: Written consent was obtained from parents

REFERENCES

1. Sfeir R, Michaud L, Salleron J, Gottrand F. Epidemiology of esophageal atresia. Diseases of the esophagus: official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus. 2013;26(4):354-5. https://doi.org/10.1111/dote.12051
2. Pini Prato A, Carlucci M, Bagolan P, Gamba PG, Bernardi M, Leva E, et al. A cross-sectional nationwide survey on esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. Journal of pediatric surgery. 2015;50(9):1441-56. https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.01.004
3. Malmstrom K, Lohi J, Lindahl H, Pelkonen A, Kajosaari M, Sarna S, et al. Longitudinal follow-up of bronchial inflammation, respiratory symptoms, and pulmonary function in adolescents after repair of esophageal atresia with tracheoesophageal fistula. The Journal of pediatrics. 2008;153(3):396-401. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.03.034
4. Castilloux J, Noble AJ, Faure C. Risk factors for short- and long-term morbidity in children with esophageal atresia. The Journal of pediatrics. 2010;156(5):755-60. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.11.038
5. Kovesi T. Long-term respiratory complications of congenital esophageal atresia with or without tracheoesophageal fistula: an update. Diseases of the esophagus: official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus. 2013;26(4):413-6. https://doi.org/10.1111/dote.12061
6. Fragoso AC, Tovar JA. The multifactorial origin of respiratory morbidity in patients surviving neonatal repair of esophageal atresia. Frontiers in pediatrics. 2014;2:39. https://doi.org/10.3389/fped.2014.00039

7. Sadreameli SC, McGrath-Morrow SA. Respiratory Care of Infants and Children with Congenital Tracheo-Oesophageal Fistula and Oesophageal Atresia. Paediatric respiratory reviews. 2016;17:16-23. https://doi.org/10.1016/j.prrv.2015.02.005
8. Patria MF, Ghislanzoni S, Macchini F, Lelii M, Mori A, Leva E, et al. Respiratory morbidity in children with repaired congenital esophageal atresia with or without tracheoesophageal fistula. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2017;14(10):1136. https://doi.org/10.3390/ijerph14101136
9. Deurloo JA, Smit BJ, Ekkelkamp S, Aronson DC. Oesophageal atresia in premature infants: an analysis of morbidity and mortality over a period of 20 years. Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992). 2004;93(3):394-9. https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2004.tb02968.x
10. Legrand C, Michaud L, Salleron J, Neut D, Sfeir R, Thumerelle C, et al. Long-term outcome of children with oesophageal atresia type III. Archives of disease in childhood. 2012;97(9):808-11. https://doi.org/10.1136/archdischild-2012-301730
11. Pedersen RN, Markow S, Kruse-Andersen S, Qvist N, Gerke O, Husby S, et al. Long-term pulmonary function in esophageal atresia-A case-control study. Pediatric pulmonology. 2017;52(1):98-106. https://doi.org/10.1002/ppul.23477
12. Sistonen S, Malmberg P, Malmstrom K, Haahtela T, Sarna S, Rintala RJ, et al. Repaired oesophageal atresia: respiratory morbidity and pulmonary function in adults. The European respiratory journal. 2010;36(5):1106-12. https://doi.org/10.1183/09031936.00153209
13. Parelkar SV, Sanghvi BV, Vageriya NL, Samala DS, Paradkar BA, Oak SN. Unilateral lung agenesis associated with esophageal atresia & tracheoesophageal fistula: Report of two cases & review of literature. J Pediatr Surg Case Rep. 2014;1:203-6. https://doi.org/10.1016/j.epsc.2013.06.003
14. Parolini F, Leva E, Morandi A, Macchini F, Gentilino V, Di Cesare A, et al. Anastomotic strictures and endoscopic dilatations following esophageal atresia repair. Pediatric surgery international. 2013;29(6):601-5. https://doi.org/10.1007/s00383-013-3298-4
15. Celayir S, İlçe Z, Tekand GT, et al. The experience with esophagus atresia (1978-2000). Cerrahpaşa J Med. 2002;33:86-92.
16. Bakal U, Ersoz F, Eker I, Sarac M, Aydin M, Kazez A. Long-term prognosis of patients with esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula. Indian J Pediatr. 2016;83(5):401-4. https://doi.org/10.1007/s12098-015-1930-0
17. Taskınlar H, Kıllı Y, Çelik Y, Avlan D, Naycı A. Experiences in patients with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. Journal of the Turkish Association of Pediatric Surgeons and The Society for Pediatric Urology in Turkey. 2012;26(2):32-6. https://doi.org/10.5222/JTAPS.2012.032
18. Smithers CJ, Hamilton TE, Manfredi MA, Rhein L, Ngo P, Gallagher D, et al. Categorization and repair of recurrent and acquired tracheoesophageal fistulae occurring after esophageal atresia repair. Journal of pediatric surgery. 2017;52(3):424-30. https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2016.08.012
19. Cartabuke RH, Lopez R, Thota PN. Long-term esophageal and respiratory outcomes in children with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. Gastroenterology report. 2016;4(4):310-4. https://doi.org/10.1093/gastro/gov055
20. Hseu A, Recko T, Jennings R, Nuss R. Upper airway anomalies in congenital tracheoesophageal fistula and esophageal atresia patients. The Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology. 2015;124(10):808-13. https://doi.org/10.1177/0003489415586844
21. Mirra V, Maglione M, Di Micco LL, Montella S, Santamaria F. Longitudinal follow-up of chronic pulmonary manifestations in esophageal atresia: A clinical algorithm and review of the literature. Pediatrics and Neonatology. 2017;58(1):8-15. https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2016.03.005

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2020;10(3):281-9
doi:10.5222/buchd.2020.35556

Özgün Araştırma / *Research Article*

MR T2* Evaluation of the Hepatic and Myocardial Iron Deposition in Thalasemia Major Patients and the Correlation of the Results with Serum Ferritin Levels and Cardiac Functions

Dilek Öncel
Aysun Çakır
Güray Öncel

Talasemi Major Hastalarında Kardiyak ve Karaciğer Demir Birikiminin T2 Manyetik Rezonans Görüntüleme ile Değerlendirilmesi ve Sonuçların Serum Ferritin Değerleri ve Kardiyak Fonksiyonlar ile Korelasyonu*

ABSTRACT

Objective: *In this study we aimed to evaluate the correlation between myocardial iron deposition and cardiac functions along with the correlations between myocardial iron deposition, hepatic iron deposition and serum ferritin levels in beta thalasemia major patients.*
Method: *A total of 145 patients diagnosed with beta thalasemia major (85 males and 60 females aged between 9-53 years), and applied to our hospital between March 2016 and September 2018 were retrospectively evaluated. T2* calculations were done for the heart and the liver. As for cardiac functions left ventricular ejection fraction and wall motion were evaluated. Serum ferritin levels between 20-250 ng/ml were accepted as normal. The correlations between myocardial iron deposition and cardiac functions as well as between myocardial, hepatic iron deposition and serum ferritin levels were statistically evaluated.*
Results: *The statistical analysis revealed a significant correlation between cardiac functional abnormalities and the severity of myocardial iron deposition. A statistically significant correlation was also found between myocardial iron deposition and serum ferritin levels in regard of both its presence and grades of severity . Similarly, hepatic iron deposition and serum ferritin levels were found to be correlated. On the other hand, no significant correlation was detected between hepatic and myocardial iron accumulations.*
Conclusion: *MRI is an accurate tool to quantatively evaluate hepatic and myocardial iron deposition in thalasemia major patients. The periodical follow up of patients with MRI examinations for hepatic and cardiac iron deposition in addition to serum ferritin levels may help to prevent organ dysfunction by modifying the treatment in patients with thalassemia major and other transfusion- dependent patients.*

Keywords: *Iron overload, myocardial iron, hepatic iron, magnetic resonance imaging, thalasemia major*

ÖZ

Amaç: *Bu çalışmada, transfüzyon bağımlı beta-talasemi major hastalarında myokardiyal demir birikimi ile kardiyak fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi, myokardiyal demir birikimi ile karaciğer demir birikimi arasındaki ilişkiyi, myokardiyal ve karaciğer demir birikimi ile serum ferritin seviyesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.*
Yöntem: *Çalışmada beta-talasemi major tanısı bulunan ve hastanemize Mart 2016-Eylül 2018 tarihleri arasında başvuran 145 hasta (85 erkek, 60 kadın, 9-53 yaşları arasında) retrospektif olarak incelendi. Kalp ve karaciğerden T2* ölçümleri yapıldı. Kalp fonksiyonları açısından sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve duvar hareketleri değerlendirildi. Serum ferritin değerleri için 20-250 ng/ml aralığı normal sınırlarda kabul edildi. Myokardiyal demir birikimi ile kardiyak fonksiyonlar arasındaki ilişki ile myokardiyal ve karaciğer demir birikimi ile serum ferritin seviyesi arasındaki ilişkiler istatistiksel açıdan değerlendirildi.*
Bulgular: *İstatistiksel analizler sonucunda kalpte demir birikiminin varlığının kardiyak fonksiyonları bozduğu ve birikimin artmasının fonksiyon bozukluğu ile korelasyon gösterdiği saptandı. Aynı zamanda myokardiyal demir birikimi ile serum ferritin değerleri arasında hem demir birikiminin varlığı, hem de şiddeti açısından anlamlı korelasyon saptandı. Benzer şekilde karaciğer demir birikimi ile serum ferritin değerleri arasında da anlamlı korelasyon gösterildi. Öte yandan karaciğer demir birikimi ile kardiyak demir birikimi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.*
Sonuç: *Sonuç olarak, MRG görüntüleme beta-talasemi major hastalarında karaciğer ve myokardiyal demir birikimini göstermede etkili bir yöntemdir. Hastaların serum ferritin ölçümlerine ek olarak MRG ile karaciğer ve myokardiyal demir birikimine yönelik olarak düzenli takip edilmesi talasemi major ve transfüzyona bağımlı diğer hastalarda tedavi sürecini şekillendirerek uygun şelasyon tedavisi ile organ disfonksiyonunu engellemeye yardımcı olabilir.*

Anahtar kelimeler: *Demir birikimi, kardiyak demir birikimi, karaciğer demir birikimi, manyetik rezonans görüntüleme, talasemi major*

Received/Geliş: 03.12.2019
Accepted/Kabul: 10.05.2020
Published Online: 22.12.2020

Dilek Öncel
SBÜ İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İzmir - Türkiye
dilekoncel@hotmail.com
ORCİD: 0000-0001-5341-5558

A. Çakır 0000-0001-9047-4960
Şırnak Devlet Hastanesi, Şırnak, Türkiye

G. Öncel 0000-0001-9674-6197
Çiğli Bölge Eğitim 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)

INTRODUCTION

Beta thalasemia is an inherited hemolytic anemia caused by ineffective hematopoesis due to impaired synthesis of β-chains of hemoglobin resulting from point mutations in the β-globin gene [1]. Thalasemia is particularly prevalent in Mediterranean countries including Turkey [2,3].

The conventional therapy of beta thalasemia major is periodical blood transfusions which may cause iron accumulation in many organs including bone marrow, liver, spleen, pancreas, hypophysis and heart, despite chelation therapy [1,4]. The reason of this iron overload is extravascular hemolysis associated with chronic administration of blood and increased intestinal absorption of iron [4-6]. Iron accumulation has toxic effects and may cause functional impairment in the effected organs [4,5]. For instance in liver, it may cause cirrhosis and hepatocellular carcinoma and cardiac iron overload may cause progressive cardiomyopathy leading to arrhythmia, cardiac failure and sudden cardiac death [4-6]. Nevertheless, the major cause of mortality in thalasemia, like other transfusion-dependent anemia patients, is heart failure resulting from myocardial iron accumulation [6-8].

Therefore, early detection of the presence and extent of iron accumulation in these patients is crucial [4-6,9]. Indirect serum markers used in the follow-up of iron overloading, such as measurements of serum ferritin may be inadequate and have a restricted predictive value to evaluate the disease process [9-11]. Also, being an acute phase reactant, serum ferritin levels may be elevated in different clinical conditions like infections, inflammatory processes, liver failure or malignant diseases [12].

On the other hand, magnetic resonance imaging (MRI) can provide a direct, noninvasive method to monitor iron deposition in tissues using the paramagnetic characteristics of iron with the T2 and T2* relaxation parameters [6,13-15]. Resulting from the increase of magnetic field heterogeneity, the iron deposits cause shortened T2 or T2* relaxation times and this shortening is proportional to the iron content [6,13]. This technique is simple, reproducible and transferable. It can quantify tissue iron rapidly and effectively which makes MR a potential standard and noninvasive technique to monitor iron deposition [6,13-17].

In our study, we used MRI for quantification and grading of the hepatic and myocardial iron accumulation and determined serum ferritin levels of patients with thalasemia. The purpose of our study was to evaluate the relationship between the myocardial iron deposition and cardiac functions, and to assess the correlations between myocardial iron deposition, hepatic iron accumulation and serum ferritin levels.

MATERIALS and METHODS

Institutional Review Board approved our study and we obtained informed consent from all patients or guardians.

We included 145 beta thalasemia major patients (aged between 9-53 years; mean age: 24, 85 males and 60 females) who were admitted to our hospital between March 2016 and September 2018 and had undergone MR examinations. All of the patients have been on follow up in hematology clinic with the diagnosis of beta thalasemia and were having periodical blood transfusions to keep the hemoglobin level of at least at 8 g/dL. Also all patients were on iron chelation therapy for a minimum of 18 months.

MR examinations were performed for quantifying hepatic and cardiac iron deposition and assessing left ventricular function. Along with MR examinations, serum ferritin levels were being studied on regular basis. Serum ferritin levels were monitored by ELISA using a pretransfusion samples. All of the test results and MR reports were available on the archiving system of the hospital (PACS).

The patients with known chronic hepatic diseases (both congenital or acquired), and the patients whose serum ferritin levels or MR examinations were not available were excluded from the study group. We also excluded the patients whose MR examinations were artifactous (due to technical or personal reasons) and calculations were not reliable,. The total number of 27 patients were excluded from the study and in the remaining 145 patients, we ret-

rospectively evaluated MR examinations along with the test results.

Therefore, the following parameters were analyzed in the study: (a) serum ferritin, (b) hepatic and myocardial T2 relaxation times, (c) left ventricle ejection fraction and wall motion.

All of the MR examinations were performed with the same 1.5 tesla (T) MR scanner (General Electric Optima MR 360, USA). We examined the patients on supine position with a multichannel body coil and with ECG triggerring and breath-holding. The total scan time was approximately 15 minutes which included the preparation for ECG, localization and breath hold scans for the liver and the heart.

To assess the left ventricle function, a multislice cine short-axis sequence covering the whole left ventricle from base to apex was obtained with a slice thickness of 8 mm (TR: 4,4 msn, TE: 1.896 msn, FOV: 380 mm, Matrix: 224x256, FA: 60, NEX: 1).

For the evaluation of cardiac iron deposition on the basis of T2* measurements, three short axis multi TE-gradient echo images at 8 different echo times were obtained at the mid-ventricular level with a slice thickness of 8 mm (TR: 21,9 msn, TE: 1.52-18.544 ms, FOV: 380 mm, Matrix: 224x160, FA: 20, NEX: 1).

For the evaluation of liver iron deposition, three transverse images multi-TE gradient echo images at 8 different echo times with a slice thickness of 8 mm were obtained at the middle of the liver, visualizing both the left and right lobes (TR: 200 msn, TE: 1.4-18.794 msn, FOV: 400 mm, Matrix: 160x160, FA: 20, NEX: 1).

T2* measurements and left ventricular functional analysis were performed on an independent work-

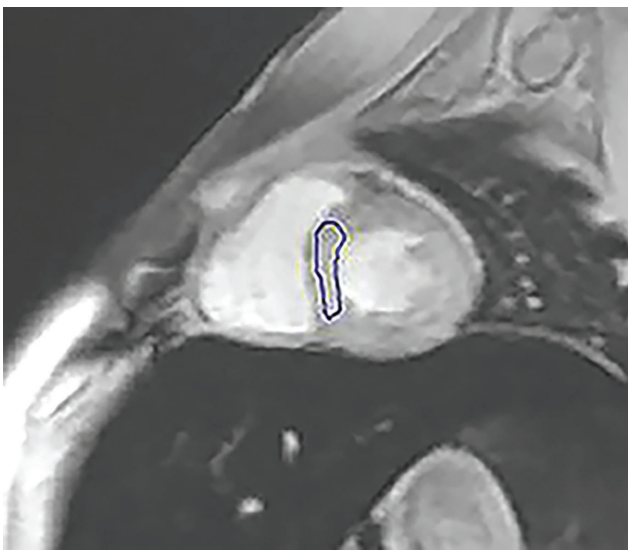


Figure 1a. T2* calculations of heart were done with multiple ROI from the interventricular septum and the median values were used.

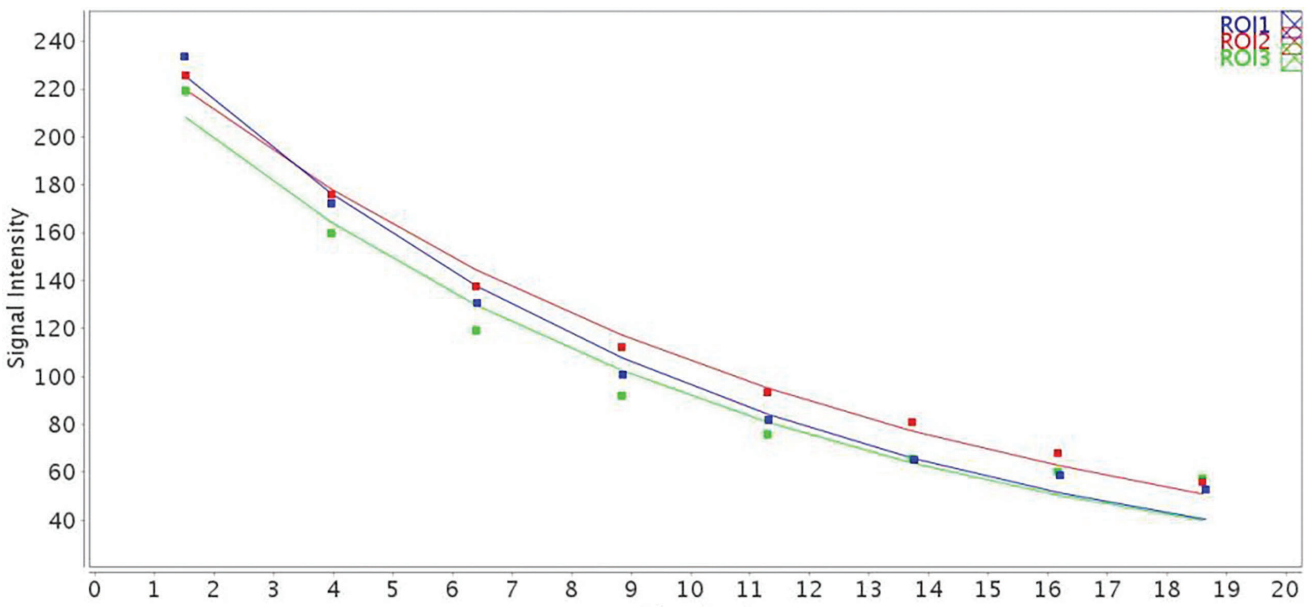


Figure 1b. The graph demonstrates the drop of the myocardial signal as the echo time increases. The T2* of myocardium is 9 ms and graded as moderate myocardial iron overload.

station (Advantage Windows Volume Share 5, General Electric Healthcare) with a special software (Cardiac VX). An experienced cardiac radiologist assessed all the examinations.

For functional evaluation of the heart, cine short-axis images were used. Calculation of the left ventricular ejection fraction and analysis of the wall motion were performed. The patients with ejection fraction ≥%55 without wall motion abnormality were regarded to have normal cardiac functions.

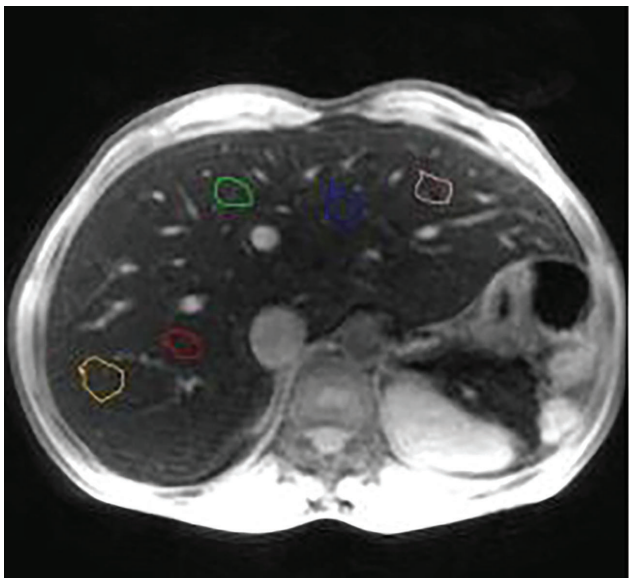


Figure 2a. For liver T2*calculations, multipl ROI were used with no segmental predeliction but avoiding vascular structures and artifacts.

For T2* calculations of heart multiple regions of interest (ROIs) from the interventricular septum and the median values were used (Figures 1a and 1b). Cardiac T2* values below 20 milliseconds (ms) were considered as iron overload. Iron accumulations were graded as mild (15-20ms), moderate (10-15ms) and severe (below10ms) [6].

For hepatic T2*calculations, multiple ROIs were used with no segmental predeliction but avoiding vascular structures and artifacts (Figures 2a and 2b). The median values were used and T2* values below 11.4 ms were considered as iron overload. Iron accumulations were graded as mild (3.8-11.4 ms), moderate (1.8-3.8ms) and severe (below1.8ms) [17].

Serum ferritin levels between 20-250 ng/ml were accepted as normal [5].

Statistical analysis

For the statistical analysis Statistical Package for Social Sciences (SPSS® for Windows ver. 17.0) was used. Data were presented as mean ± standard deviation (SD).

To define the correlation between variables (cardiac iron deposition vs cardiac function, and also

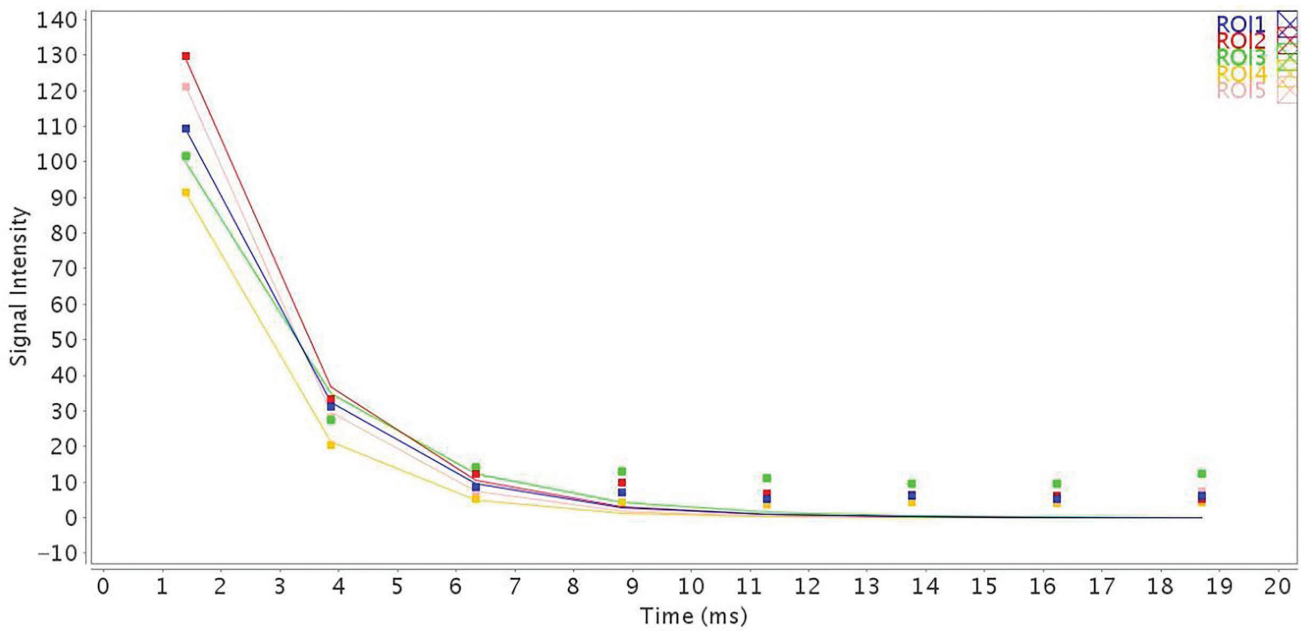


Figure 2b. The graph demonstrates the drop of the liver parenchymal signal as the echo time increases. The T2* of liver is 2 ms and graded as moderate hepatic iron overload.

myocardial, and hepatic iron vs serum ferritin levels) chi-square test was used.

Kruskal-Wallis test was used to define the significance of mean differences between the levels of myocardial and hepatic iron accumulation and serum ferritin levels. Mann-Whitney U test was also used to evaluate the significance between serum ferritin levels and presence of iron accumulation.

Additionally, Receiver Operator Characteristic (ROC) curve analysis was perform to determine the cut-offs and to evaluate the significance of serum ferritin levels so as to predict the presence of iron accumulation.

P value <0.05 was considered to be statistically significant for any given measure and the confidence interval was defined as 95 percent.

RESULTS

Our study group consisted of 145 patients including 85 males and 60 females with ages ranging between 9 to 53 years (median: 24 years). In 33 patients out of 145, we detected myocardial iron overload (T2*<20ms). Only one patient had severe iron deposition (T2*<10ms) whereas 19 patients had mild (T2*15-20ms) and 13 patients had moderate (T2*10-15ms) overload. Regarding liver iron, MRIs of 104 patients out of 145 revealed the presence of iron overload. Fifty patients had mild (T2* 3.8-11.4 ms), 46 had moderate (T2* 1.8-3.8ms) and 18 had severe overload The detailed demographic data including subgroups according to the extent of the liver and myocardial iron overload are given in Table 1.

Table 1a. Age and gender distribution of patients according to myocardial iron deposition.

	Cardiac iron Normal (>20ms)	Cardiac iron Mild (15-20ms)	Cardiac iron Moderate (10-15ms)	Cardiac iron Severe (<10ms)
Number of patients	112	19	13	1
Female/Male	47/65	8/11	4/9	0/1
Age range	9-53	12-38	11-33	24
Mean age	24,04(±7,81)	24,63(±6,5)	23,62(±6,06)	24

Table 1b. Age and gender distribution of patients according to hepatic iron deposition.

	Hepatic iron Normal (>11.4ms)	Hepatic iron Mild (3.8-11.4ms)	Hepatic iron Moderate (1.8-3.8ms)	Hepatic iron Severe (<1.8ms)
Number of patients	31	50	46	18
Female/Male	17/14	22/28	19/27	2/16
Age range	10-44	11-53	9-34	16-40
Mean age	24,71 (±8,79)	24,70 (±8,67)	22,46 (±5,15)	25,39 (±5,95)

Among 33 patients with cardiac iron overload, impaired myocardial function assessed by means of decreased left ventricular ejection fraction was observed in 15 patients. To assess the relationship between cardiac dysfunction and myocardial iron overload, we grouped the patients regarding the presence of myocardial iron overload (if any) and also according to the grade of iron deposition (normal, mild, moderate and severe iron overload). In both assessments, statistically significant correlation was found between cardiac dysfunction and cardiac iron accumulation (p>0.05, p=0.009 and P=0.005, respectively).

To evaluate the correlation between cardiac and hepatic iron overload, the patients were grouped regarding the presence of iron overload (if any) and also according the grade of iron deposition (normal iron, mild, moderate and severe iron overload). In both assessments, no statistically significant correlation was detected between liver and myocardial iron overload (p>0.05, p=0.61 and P=0.064, respectively).

In all of the 145 patients in the study group, regardless of having myocardial and/or hepatic iron overload, serum ferritin levels were found to be above normal (>250 ng/ml).

The average serum ferritin levels were 2880 ng/dl for 33 patients with , and 1491 ng/dl for 112 patients without myocardial iron overload (Figure 3). According to Mann-Whitney U test, the difference between these groups were statistically significant (p<0.0001). The mean levels were also calculated for each subgroup according the grades of iron deposition and Kruskal-Wallis test revealed the significance of differences among these groups (p=0.002).

The average serum ferritin levels were 1994 ng/dl for 114 patients with, and 1119 ng/dl for 31 patients without hepatic iron overload (1366 ng/dl in mild, 2012 ng/dl in moderate and 3693 ng/dl in severe overload patients) (Figure 4). Using both Mann-Whitney U test and Kruskal-Wallis test, the difference between these groups were found to be statistically significant (p<0.0001 for both).

By using ROC analysis, a cut-off value for serum ferritin to predict myocardial iron overload was determined. The cut-off value was accepted as 1500 ng/ml with 70% sensitivity and 66% specificity. With this new cut-off value, a statistically significant correlation was found between myocardial iron overload and serum ferritin levels, both by means of presence of iron overload and grades of severity (p<0.001 for both). We also determined a cut-off value for serum ferritin to predict liver iron overload with ROC analysis. The cut-off value was accepted as 850 ng/ml with 78% sensitivity and 75% specificity. With this new cut-off value, a statistically significant correlation was found between liver iron overload and serum ferritin levels, both by means of presence of iron overload and by grades of severity (p<0.0001 for both).

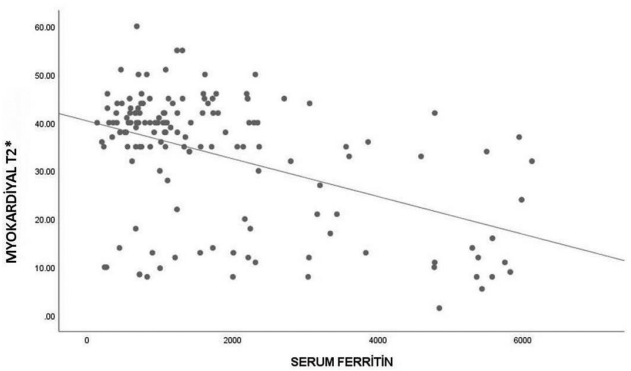


Figure 3. The correlation graphic between myocardial T2* (ms) and serum ferritin levels (ng/dl).

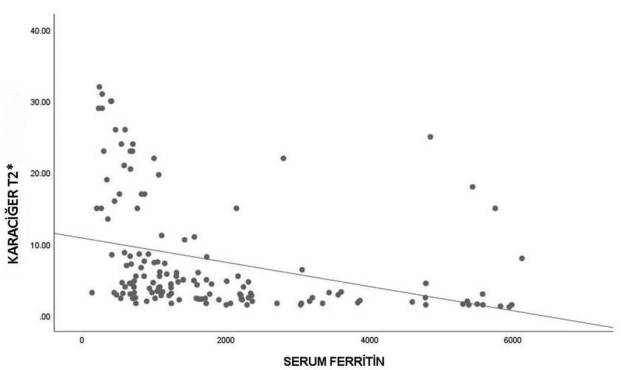


Figure 4. The correlation graphic between liver T2* (ms) and serum ferritin levels (ng/dl).

DISCUSSION

Thalasemia major patients receive periodical blood transfusions as is the case with conventional therapy [1]. As the human organism has no mechanism to excrete excess iron, the iron overload resulting from transfusions and also excessive iron absorption leads to accumulation of iron in the body [6]. At first, iron is accumulated in the reticuloendothelial cells of the bone marrow, spleen and liver. But at higher concentrations, iron also accumulates in parenchymal cells of the liver, heart and other organs causing toxic effects [6,18].

Iron is usually stored in the body as crystalline iron oxide within ferritin or as hemosiderin. When the iron-binding capacity of transferrin is exceeded, free iron appears with a much higher toxicity [18].

The liver is the dominant organ to store excessive iron. It mobilizes iron rapidly and efficiently in response to iron chelation therapy [17-19]. However, the heart has mechanisms to prevent excessive uptake and cardiac iron overload does not occur before iron binding capacity is exhausted and free iron appears in circulation [20]. Therefore myocardial iron deposition can occur much later and the heart may be spared, even though heavy iron deposition takes place in other organs. Thus, many patients can have severe liver iron overload without cardiac iron overload [20-22].

Noetzli et al. [23] demonstrated that low hepatic iron levels or serum ferritin may not correlate with low cardiac iron deposition. As iron chelation therapy can remove iron faster from the liver than from the heart, hepatic iron may be normalized although myocardial iron is still high.

Toxic levels of cardiac iron result in cardiomyopathy and the main cause of death in the thalasemia patients is cardiac failure [6]. But cardiac functional impairment may not be detected in the early stages

when the iron-induced cardiomyopathy is still reversible with vigorous iron chelation therapy and unfortunately, after the heart failure is established, the prognosis is usually poor [6-8].

Currently, serum ferritin monitoring is still the most important parameter to evaluate the degree of iron overload. On the other hand, several studies in the literature did not show a significant correlation between the cardiac T2*, serum ferritin levels, and hepatic iron deposition. Therefore, serum ferritin levels and liver iron concentrations do not reliably predict the cardiac iron overload [20-25].

Because of all these, evaluation of tissue iron is fundamental for the effective monitoring of iron chelation therapy and also the clinical outcomes.

MR imaging is a well validated noninvasive method to measure both hepatic and myocardial iron levels [13-15]. Iron ions have superparamagnetic properties and cause magnetic field inhomogeneity and local magnetic field distortion [6,13]. This condition leads to shortening of the relaxation times, particularly the T2* time and results in a signal intensity loss in the affected organs in proportion to the level of iron accumulation [13,25,26].

In our study, we found a statistically significant correlation between cardiac dysfunction and myocardial iron overload. Our results demonstrated that cardiac iron deposition may lead to functional impairment and the extent of deposition shows correlation with the impairment. This result is similar to that of several previous studies the first one being the study by Andersen et al [3,6,7,11,21,27]. T2* technique for the assessment of myocardial iron in patients with thalassemia major was firstly reported by Anderson et al. [6]. A progressive decrease in left ventricular ejection fraction was observed in parallel to the increased myocardial iron deposition and myocardial T2* was found to be less than 20 ms in all of the patients with ventricular dysfunction. Quatre et al. [24] on 173 patients and Leonardi et al. [28] on 47 patients reported similar results.

In all of the patients of our study group with impaired left ventricular function (n=15), there was myocardial iron overload (T2*<20ms) and none of the patients with normal myocardial T2* levels revealed decreased ejection fraction. But in 18 patients with high myocardial iron, cardiac function was found to be normal. This is most probably because of the fact that the deterioration of the systolic function of the heart occurs late in the course of iron toxicity. In all of these patients, vigorous iron chelation therapy may help to preserve or improve cardiac function.

In our study, we did not find a statistically significant correlation between hepatic and myocardial iron overload. This result is relevant with existing literature. Several other studies found poor or even lack of any correlation between liver and cardiac iron content including studies by Merchant et al. [21] on 60, Barrera Portilla et al. [9] on 16, Wood et al. [20] on 77 and Elfawal [29] on 80 thalasemia patients. This is mainly due to the different iron accumulation and elimination mechanisms of the heart and the liver. Both the deposition and clearence of iron is far more rapid from the liver than from the heart. Therefore, there is substantial hepatic iron accumulation, but heart can be free of itsiron overload. Conversely, chelating treatment may cause a significant decrease in hepatic iron levels but the cardiac iron overload may still persists [6,20-22,26].

We had 87 patients with hepatic iron overload without having excess cardiac iron deposition. This can be explained by liver being the major organ for iron deposition [17-19]. Also the heart has mechanisms to prevent iron uptake and thus iron overload is delayed compared to liver [20]. On the other hand, in 6 patients of our cohort, we detected myocardial iron overload without excessive iron in the liver. This can be explained by the liver showing more rapid clearence of iron than the heart in response to chelation therapy.

In all of the 145 patients in the study group, serum ferritin levels were above normal (>250 ng/ml). We calculated mean serum ferritin levels for patients considering the presence and extent of both myocardial and hepatic iron overload. The differences between the groups (in regard to both presence and also degrees of severity of cardiac and hepatic iron overload) as for mean serum ferritin levels were found to be statistically significant.

These results were not correlated with current literature for myocardial iron overload. Azarkeivan et al. [12] reported lack of any significant correlation between serum ferritin levels and myocardial T2*. Also, no correlation between serum ferritin and myocardial T2* was found in a large multicentre study by Casale et al. [30]. Our results may be due to high serum ferritin levels in all patients exceeding possible myocardial protective mechanisms. To overcome this shortcoming, we calculated a new cut-off value for serum ferritin for the prediction of myocardial iron overload (as 1500 ng/ml) by using ROC analysis. However, several previous publications have reported that cardiac iron accumulation may occur even with low serum ferritin levels. Merchant et al. [21] stated that the serum ferritin is not a sensitive parameter to detect subclinical cardiac dysfunction and cardiac mortality can be seen in patients with low levels of serum ferritin.

The correlation between hepatic iron overload and serum ferritin levels has been also reported in several previous studies and our results are consistent with the literature [17,29-31]. However, as the levels of serum ferritin were above normal in all of our patients, we also calculated a new cut-off value for serum ferritin to predict hepatic iron overload (as 850 ng/ml ng/ml).

One of the main limitations of our study is that, we did not consider the different regimens of the chelation therapy and did not evaluate the responses to the chelation therapy or monitor the changes in T2* values and cardiac function over time. Because of the retrospective nature of the study, we could not reach those details for all patients from the system. Also,we did not use another reference diagnostic tool to evaluate cardiac functions like echocardiography. Due to the retrospective nature of our study we could not reach echocardiography reports for all of the patients

High serum ferritin levels exceeding normal limits in all of our patients may also be considered as a limitation. This may be attributed to the relatively low socio-economic level of our patients with relatively poor compliance to therapy and follow up. To overcome the effect of this situation, we calculated new cut -off values for serum ferritin.

Additionally, we did not evaluate intra- and interobserver variability. However, according to previous literature, good intra- and interobserver correlations were found [32].

CONCLUSION

As a conclusion, MR is an accurate, reproducible and noninvasive technique to detect iron overload in the heart and liver. Hepatic and cardiac iron overload can be effectively quantitated and monitored with MRI during chelation therapy. Therefore, MR not only contributes to the diagnosis of iron overload, but also have a substantial impact for the monitoring and management of thalasemia patients. Presymptomatic detection of iron deposition may allow to customize chelation therapy regimens and contribute to the prevention of organ dysfunction.

Ethics Committee Approval: Ethics Committee approval was obtained from Tepecik Training and Research Hospital (12.04.2018/3-15).
Conflict of Interest: None.
Funding: None.
Informed Consent: Obtained.

REFERENCES

1. Olivieri NF. The beta-thalasemias. N Engl J Med. 1999; 341:99-109. https://doi.org/10.1056/NEJM199907083410207
2. Canatan D, Kose MR, Ustundag M, Haznedaroglu D, Ozbas S. Hemoglobinopathy control program in Turkey. Community Genet. 2006; 9:124- 126. https://doi.org/10.1159/000091493
3. Bayraktaroğlu S, Aydinok Y, Yildiz D, Uluer H, Savaş R, Alper H. The relationship between the myocardial T2* value and left ventricular volumetric and functional parameters in thalassemia major patients.Diagn Interv Radiol. 2011;17(4):346-51. https://doi.org/10.4261/1305-3825.DIR.3933-10.2
4. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. N Engl J Med. 1994;331:567-73. https://doi.org/10.1056/NEJM199409013310902
5. Belhoul KM, Bakir ML, Saned MS, Kadhim AM, Musallam KM, Taher AT. Serum ferritin levels and endocrinopathy in medically treated patients with β thalassemia major. Ann Hematol. 2012;91(7):1107-14. https://doi.org/10.1007/s00277-012-1412-7

6. Anderson LJ, Holden S, Davis B, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. Eur Heart J. 2001;22(23):2171-9. https://doi.org/10.1053/euhj.2001.2822
7. Wood JC, Tyszka JM, Ghugre N, Carson S, Nelson MD, Coates TD. Myocardial iron loading in transfusion-dependent thalassemia and sickle-cell disease. Blood. 2004;103:1934-6. https://doi.org/10.1182/blood-2003-06-1919
8. Walker JM. The heart in thalassemia major. Eur Heart J. 2002;23(2):102-5. https://doi.org/10.1053/euhj.2001.2850
9. Barrera Portillo MC, Uranga Uranga M, Sánchez González J, Alústiza Echeverría JM, Gervás Wells C, Guisasola Í˜niguez A. Liver and heart T2* measurement in secondary hemochromatosis_ Radiología. 2013;55(4):331-9. https://doi.org/10.1016/j.rxeng.2011.08.002
10. Vermylen C et al. What is new in iron overload? Eur J Pediatr. 2008;167(4):377-81. https://doi.org/10.1007/s00431-007-0604-y
11. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, Westwood MA, Smith GC, Nair SV, et al. Myocardial iron loading in patients with thalassemia major on deferoxamine chelation. J Cardiovasc Magn Reson. 2006;543-7. https://doi.org/10.1080/10976640600698155
12. Azarkeivan A, Hashmieh M, Akhlaghpoor S, et al. Relation between serum ferritin and liver and heart MRI T2* in beta thalassemia major patients. Eastern Mediterranean Health J. 2013;19(8):727-32. https://doi.org/10.26719/2013.19.8.727
13. Chavhan GB, Babyn PS, Thomas B, et al. Principles, techniques, and applications of T2*-based MR imaging and its special applications. Radiographics. 2009;29(5):1433-49. https://doi.org/10.1148/rg.295095034
14. St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. Blood. 2005;105:855-61. https://doi.org/10.1182/blood-2004-01-0177
15. Wood JC, et al. Impact of iron assessment by MRI. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2011: 443-50. https://doi.org/10.1182/asheducation-2011.1.443
16. Ghugre NR, Enriquez CM, Gonzalez I, Nelson MD Jr, Coates TD, Wood JC. MRI detects myocardial iron in the human heart. Magn Reson Med 2006; 56:681-6. https://doi.org/10.1002/mrm.20981
17. Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, et al. MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. Blood. 2005;106(4):1460-5. https://doi.org/10.1182/blood-2004-10-3982
18. Hershko C, Link G, Cabantchik I. Pathophysiology of iron overload. Ann NY Acad Sci.1998;850:191-201. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb10475.x
19. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. N Engl J Med. 2000;343(5):327-31. https://doi.org/10.1056/NEJM200008033430503
20. Wood JC, Origa R, Agus A, Matta G, Coates TD, Galanello R. Onset of cardiac iron loading in pediatric patients with thalassemia major. Haematologica. 2008;93(6):917-20. https://doi.org/10.3324/haematol.12513
21. Merchant R, Joshi A, Ahmed J, Krishnan P, Jankharia B. Evaluation of cardiac iron load by cardiac magnetic resonance in thalassemia .Indian Pediatr. 2011;48(9):697-701. https://doi.org/10.1007/s13312-011-0115-9
22. Winnie C, Wing Y, Wynnie W. MRI of cardiac iron overload. J Mag Resonance Imaging. 2012;36:1052-9. https://doi.org/10.1002/jmri.23628
23. Noetzli LJ, Carson SM, Nord AS, et al. Longitudinal analysis of heart and liver iron in thalassemia major. Blood. 2008;112:2973-8. https://doi.org/10.1182/blood-2008-04-148767
24. Quatre A, Jacquier P, Petit R, Giorgi I. Thuret MRI monitoring of myocardial iron overload: Use of cardiac MRI combined with hepatic MRI in a cohort of multi-transfused patients with thalassaemia Diagnostic and Interventional Imaging. 2014;95(11):1065-9. https://doi.org/10.1016/j.diii.2014.01.007
25. Wood JC, et al. Magnetic resonance imaging measurement of iron overload. Curr Opin Hematol. 2007;14(3):183-90. https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e3280d2b76b
26. Carpenter JP, He T, Kirk P, et al. On T2* magnetic resonance and cardiac iron. Circulation. 2011;123(14):1519-28. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.007641
27. Kirk P, Roughton M, Porter JB, et al. Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. Circulation. 2009;120(20):1961-8. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.874487
28. Leonardi B, Margossian R, Colan SD, Powell AJ. Relationship of Magnetic Resonance Imaging Estimation of Myocardial Iron to Left Ventricular Systolic and Diastolic Function in Thalassemia JACC: Cardiovascular Imaging. 2008;1(5):572-8. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2008.04.005
29. Elfawal SK, Emara DM, Shehata AA. Assessment of hepatic and cardiac iron overload in thalassemia patients by magnetic resonance imaging: Our experience in Alexandria University .The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine. 2018;49:323-8. https://doi.org/10.1016/j.ejrnm.2018.01.016
30. Casale M, Meloni A, Filosa A, et al. Multiparametric Cardiac Magnetic Resonance Survey in Children With Thalassemia Major A Multicenter Study. Circulation: Cardiovascular Imaging. 2015;8(8):e003230. https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.115.003230
31. Hadeer S, Nivan H, Hazem M, Ahmed A, Samah S.Reassessing the value of MRI T2* in evaluation of hepatic and myocardial iron concentration: an institutional study. Egypt J Radiol Nucl Med. 2015;46:1085-90. https://doi.org/10.1016/j.ejrnm.2015.06.008
32. Kirk P, He T, Anderson LJ, et al. International reproducibility of single breathhold T2* MR for cardiac and liver iron assessment among five thalassemia centers. J Magn Reson Imaging. 2010;32(2):315-9. https://doi.org/10.1002/jmri.22245

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2020;10(3):290-8
doi:10.5222/buchd.2020.13007

Özgün Araştırma / *Research Article*

Let's Prefer the Pain Reducing Intervention, Buzzy or ShotBlocker: A Randomized Controlled Trial

Burcu Aykanat Girgin
Eda Aktaş
Derya Kılınç
Duygu Gözen

Ağrıyı Azaltan Girişimi Tercih Edelim, Buzzy veya ShotBlocker: Bir Randomize Kontrollü Araştırma

ABSTRACT

Objective: *The aim of this study was to detect and compare the effects of ShotBlocker and Buzzy methods on pain, fear, and parental satisfaction during intramuscular injection.*
Method: *This study was an experimental randomized controlled trial. The sample included 90 children at the ages of 6 and 12 who applied to the pediatric emergency department of a university hospital and received intramuscular injections. The participants were randomly assigned to ShotBlocker (n=30), Buzzy (n=30), and control (n=30) groups. Child Information Form, Wong-Baker FACES Pain Rating Scale, Children's Fear Scale, and Parental Satisfaction Questionnaire were used to collect the data.*
Results: *ShotBlocker and Buzzy groups had significantly lower pain and fear and higher parental satisfaction scores than the control group following injections (p=0.0001). The lowest pain and fear scores and the highest parental satisfaction scores were observed in the Buzzy group (p=0.0001).*
Conclusions: *Both ShotBlocker and Buzzy methods are effective in reducing pain and fear of children during intramuscular injections and increasing satisfaction of their parents. However, when compared to the ShotBlocker method, Buzzy method is more effective in reducing intramuscular injection-related pain and fear and should be preferred primarily.*

Keywords: *Buzzy, children, intramuscular injection, pain, satisfaction*

ÖZ

Amaç: *Bu araştırmanın amacı, intramüsküler enjeksiyon sırasında uygulanan ShotBlocker ve Buzzy girişimlerinin çocuklarda ağrı, korku ve ebeveyn memnuniyeti üzerindeki etkisini belirlemek ve karşılaştırmaktır.*
Yöntem: *Bu araştırma, randomize kontrollü deneysel bir çalışmadır. Araştırmanın örneklemini bir üniversite hastanesinin çocuk acil servisine başvuran ve intramüsküler enjeksiyon uygulanan 6-12 yaşları arasında 90 çocuk oluşturmuştur. Katılımcılar rastgele Buzzy (n=30), ShotBlocker (n=30) ve Kontrol (n=30) gruplarına atanmıştır. Verilerin toplanmasında Çocuk Bilgi Formu, Wong Baker Ağrı Ölçeği, Çocuk Korku Ölçeği ve Ebeveyn Memnuniyet Anketi kullanılmıştır.*
Bulgular: *ShotBlocker ve Buzzy gruplarında enjeksiyon sonrası ağrı ve korku puanı ve ebeveyn memnuniyeti kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu (p=0.0001). En düşük ağrı ve korku puanı ile en yüksek ebeveyn memnuniyeti Buzzy grubunda gözlendi (p=0.0001).*
Sonuç: *ShotBlocker ve Buzzy yöntemleri, intramüsküler enjeksiyon sırasında çocuklarda ağrı ve korkunun azaltılmasında ve ebeveyn memnuniyetinin arttırılmasında etkilidir. Bununla birlikte, ShotBlocker ile karşılaştırıldığında, Buzzy yöntemi intramüsküler enjeksiyonla ilişkili ağrı ve korkuyu azaltmada daha etkilidir ve öncelikle tercih edilmelidir.*

Anahtar kelimeler: *Buzzy, çocuklar, intramüsküler enjeksiyon, ağrı, memnuniyet*

Received/Geliş: 07.04.2020
Accepted/Kabul: 05.06.2020
Published Online: 22.12.2020

Burcu Aykanat Girgin
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Hamidiye Hemşirelik Fakültesi,
İstanbul - Türkiye
aykanat_87@hotmail.com
ORCİD: 0000-0002-2601-8781

E. Aktaş 0000-0003-1424-9678
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Hamidiye Hemşirelik Fakültesi,
İstanbul, Türkiye

D. Kılınç 0000-0002-2631-9138
İstanbul Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Çocuk Acil Servisi,
İstanbul, Türkiye

D. Gözen 0000-0001-9272-3561
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Florence Nightingale
Hemşirelik Fakültesi,
İstanbul, Türkiye

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

INTRODUCTION

Invasive interventions such as venous blood sampling, establishing vascular access, vaccinations, and intramuscular injections are among medical interventions causing pain and fear in childhood [1-3]. Thus, nurses should use methods for effective coping with pain in patients in order to prevent physical and emotional effects of pain during invasive procedures [4].

ShotBlocker and Buzzy are two non-pharmacological methods used during painful interventions. Based on the gate control theory, pain symptoms caused by injection are blocked temporarily and the gates allowing pain symptoms through the central nervous system are closed during the use of these methods [5].

ShotBlocker is a flat, noninvasive, horseshoe-shaped and drug-free device, which is applied to relieve pain during intramuscular injections. It provides contact with the skin, has short and blunt points and an opening exposing the injection site in the middle of the tool [6]. The use of ShotBlocker is effective on reducing pain and fear during intramuscular injections [6-8].

Buzzy (MMJ Labs, Atlanta, GA, USA) is a noninvasive tool in sizes of 8x5x2,5 cm used for reducing pain in children and adults during invasive procedures. The tool, which is placed 5 cm above the injection site 30-60 seconds before the invasive procedure, is fully contacted with the skin and radiates cold application and vibration during the procedure. The ice pack kept in the deep freezer is attached to the tool for the injection. Vibration and cold application are started right before the intramuscular injection and continued until the end of the procedure [9]. Buzzy application which uses vibration and cold application in combination is effective on relieving pain experienced by children during venous blood sampling [1,9-11], insertion of intravenous catheter [12,13], vaccination [3,14], and subcutaneous interventions [15].

Painful interventions cause anxiety in both children and parents [2] and the parent's anxiety during invasive procedure increases the child's procedural fear and pain [16]. Thus, parental satisfaction is thought to be effective on reducing the child's level of procedural pain and fear and nurses should plan interventions for parental satisfaction during invasive procedures, as well.

Antibiotic treatment is applied in children diagnosed with upper and lower respiratory tract infections due to bacterial reasons. Oral, intravenous, and intramuscular methods are used in antibiotic treatment of children [17]. Intravenous or intramuscular injection of antibiotics containing ceftriaxone as active substance is administered for the treatment of respiratory tract infections [18]. Just like intravenous interventions, intramuscular interventions cause pain and fear among children [4,14]. Most of the related studies have separately investigated the impacts of Buzzy and ShotBlocker methods on pain and fear of children during intramuscular, intravenous, and subcutaneous injections [1,3,7,15]. The difference of this study from similar studies in the literature is that this study examines the effect of both methods on pain and fear experienced by children and parental satisfaction. Differently from other studies, the effect of both interventions on pain, fear, and parental satisfaction was also investigated in the present study to determine the most effective intervention.

The following hypotheses were determined for the present study.

Hypothesis 1. ShotBlocker is effective in reducing pain of children and increasing parental satisfaction during intramuscular injection.

Hypothesis 2. Buzzy is effective in reducing pain of children and increasing parental satisfaction during intramuscular injection.

Hypothesis 3. Buzzy is more effective than ShotBlocker in reducing pain of children and increasing parental satisfaction during intramuscular injection.

MATERIAL and METHODS

Design

This randomized controlled and experimental trial was carried out in order to compare the effect of Buzzy and ShotBlocker methods on reducing pain and fear experienced by children during intramuscular injections and their parents' satisfaction.

Participants

The study sample included 90 children who were 6 and 12 years old with a diagnosis of upper and lower tract respiratory infections and received intramuscular injections of ceftriaxone between November 2018 and May 2019 in the pediatric emergency department of a university hospital located in the Metropolitan City of Istanbul.

The inclusion criteria for the children were as follows: age range: 6-12 years; requirement of intramuscular injection of ceftriaxone for upper and lower respiratory tract infections; having cognitive ability to assess pain and fear scales, and agreeing to participate in the study. Patients receiving analgesics within the last 6 hours, and those with impaired skin integrity at the injection site were excluded from the study.

Sample size was calculated via Gpower 3.1 software. For 90 children, the power was 1-β=0.84 with α =.05 and effect size (w)= .31 [19]. Furthermore, the pre- and post-procedure pain and fear scores of the children were assessed by the children (n:90), their parents (n:90), and the researcher who was specialized in pediatric nursing (n:1) so that bias was prevented and the validity of the data was increased.

Randomization

The first researcher (author) assigned the children meeting the inclusion criteria to three groups (ShotBlocker, Buzzy and control groups). The children were stratified based on their gender and included in three groups via block randomization method [20]. The girls and boys were randomly assigned to the related group by drawing lots from respectively pink and blue cloth bags prepared based on gender. The bags contained the papers with the same color and folding style for the three groups. Necessary explanations were made for the parents and the children to achieve a randomized distribution. By this way, the groups became automatically balanced. After making a gender match for intervention and control groups within themselves, totally 30 children (15 girls and 15 boys) were assigned to each group. In the study, the CONSORT guideline was followed. Figure 1 demonstrates the flow diagram of the children.

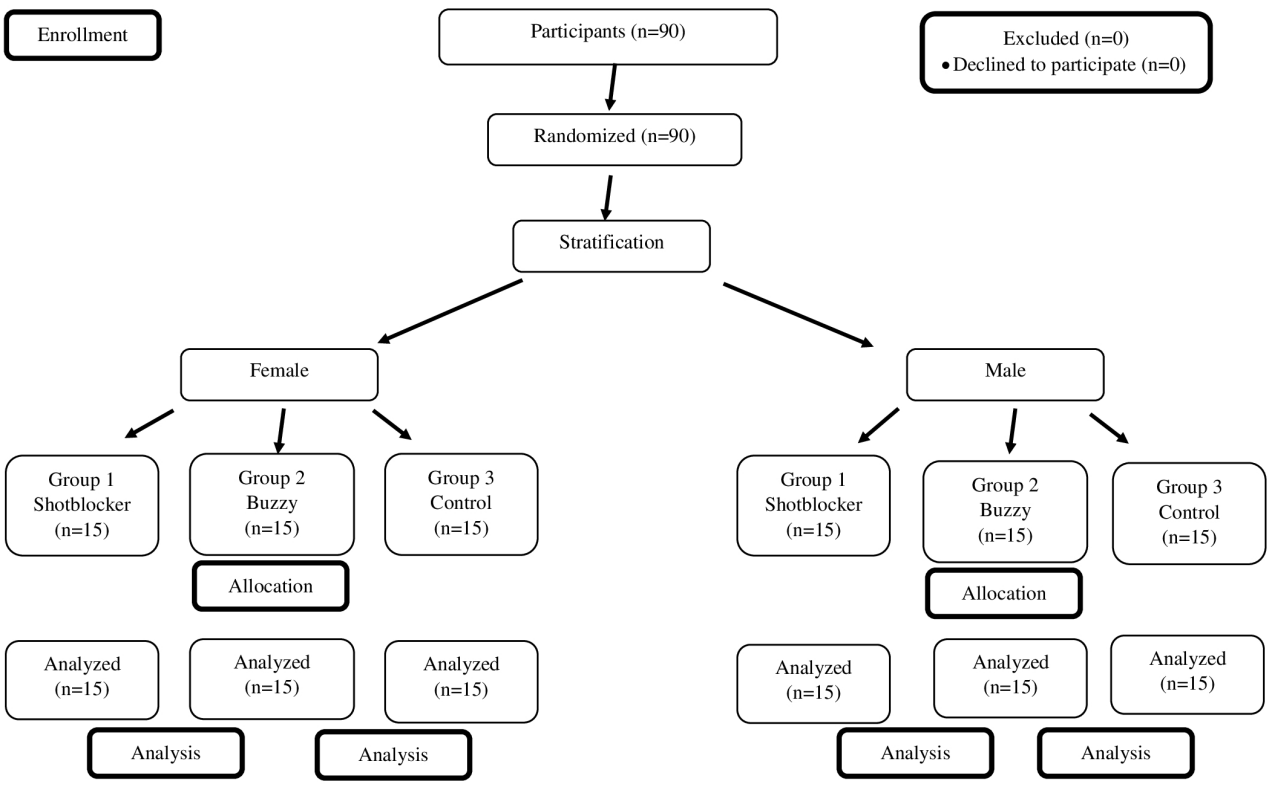


Figure 1. Flow diagram of participants.

Measurements

The data were collected using data collection forms as follows.

Child Information Form

The form consists of totally five questions about the child's age, gender, weight, number of intramuscular injections applied within one year, and the state of applying an intervention before for reducing pain experienced during intramuscular injection.

The Wong-Baker Faces Pain Rating Scale

The scale was developed in 1981 for assessing the pain intensity of 3-18 year-old children and revised in 1983 [21]. It contains six cartoon-like faces from a smiling face (0=very happy/no pain) to a crying face (10=worst pain). The scale is a valid and reliable assessment tool which is commonly used in pain assesment studies [22].

Children's Fear Scale

The scale is a valid and reliable measurement tool developed in 2011 to evaluate the fear level of children. It includes five facial expressions and the fear score is obtained by giving numerical values to the facial expressions. The face on the left edge indicates no fear (0 point); whereas, the face on the right edge indicates too much fear (4 points) [2].

Parental Satisfaction Questionnaire

The questionnaire was used for evaluating parental satisfaction concerning intramuscular injection. The questionnaire consists of five questions evaluated with the options yes and no regarding the parent's satisfaction with pre-procedure explanation and preparation by the nurse, child's comfort during injection, satisfaction with the method of injection and use, and recommendation of the same method in the following periods.

Interventions

The first researcher (author) assessed all children and parents to check their compliance with the inclusion criteria. Those meeting the inclusion criteria were informed about the purpose of the study. Their verbal and written consents were obtained. Weights of the children were measured before the procedure and then the Child Information Form was completed through face-to-face interview method. The second researcher explained both scales as well as assessment of the pre- and post- procedure pain and fear to the children and their parents. Following the group assignment, the child and his/her parents were taken into room for intramuscular injection. Before the injection, the pain and fear scales were scored blindly by the children, their parents, and the second researcher at the same time. During the intramuscular injection, a particular attention was paid to administration of the injection to the ventrogluteal area by using a 22-gauge needle, containing 70% alcohol as antiseptic solution and keeping the parents with their children in all three groups. The same medicine (ceftriaxone 500 mg, im 50 mg/kg) was administered to all the children using a 5-ml injector. The intramuscular injection was applied to the left or right ventrogluteal area by laying the child on one side [23]. Before the injection, the injection site was cleaned with a piece of alcohol cotton and dried. The needle was inserted into the ventrogluteal area with a 90-degree angle. After administering the medicine, the nurse waited for 10 seconds, removed the injector from the same angle and at the same speed, and pressed a piece of dry cotton on the injection site [24]. In all groups, the same nurse (the third researcher/author) made intramuscular injections in order to remove the administration differences. The nurse performing the injection was a specialist nurse having experiences of providing care to pediatric patients and performing intramuscular injections for more than fifteen years. Each child was injected only once. With these steps, the injection procedure was ensured to be the same and standardized for all groups.

Control group: In the hospital, pharmacological or non-pharmacological method is not routinely used for alleviating the pain and anxiety during intramuscular injections. Thus, no intervention was applied to this group.

ShotBlocker group: ShotBlocker device was placed on the injection site by contacting the protru-

ding surface with the skin which was kept in the same position throughout the injection. The injection was applied through the opening at the middle of the tool.

Buzzy group: Buzzy was placed 5 cm above the injection site 60 seconds before the procedure. Cold application and vibration were applied throughout the procedure. Afterwards, the ice pack was wiped with 70% alcohol and then put back in the deep freezer to refreeze.

In every group, pain and fear scales were scored again blindly by the children, their parents, and the second researcher right after the injection. Then, the parents were allowed to fill out the Satisfaction Questionnaire using the face-to-face interview method.

Data analysis

SPSS 21 software package was used for the data analysis. While the difference between the groups was evaluated using the Kruskal-Wallis H test, intragroup comparisons were made using the Wilcoxon signed-rank test. While the correlation between the variables was tested with the Spearman's correlation analysis, the correlation between categorical variables was tested with the chi-square analysis. The interobserver agreement was evaluated with the ICC (Interclass Correlation) analysis. The value of $p<.05$ was accepted as statistically significant [19].

Ethical consideration

An approval from the Ethics Committee of a university hospital in Turkey (IRB number 07.11.2018/139) as well as institutional permission were obtained. Written informed consents of the parents and their children were also obtained. Also, the study was registered with the number: NCT03915704.

RESULTS

Comparing demographic data of the groups

Totally 90 children participated in the study. Fifteen girls and 15 boys were included in each group. The mean age of 90 children of the study population consisting of intervention and control groups was 9.30±1.50 (min-max: 6-12 yrs) years, their average weight was 29.80±5.70 kg (min-max: 18-41 kg), and the average number of im injections administered within one year was 3.90±1.60 (min-max: 2-10). Any statistically significant difference was not found among the groups and all the groups had homogeneous descriptive characteristics (Table 1; $p>0.05$).

Comparing pain scores of the groups

Any statistically significant difference was not found for all the groups concerning pre-procedure pain scores reported by the children, their parents and the researcher (Table 2; $p>0.05$).

The post-procedure pain scores of the control group were higher than those of the intervention groups (Table 2; $p=0.0001$). The lowest pain score was observed in the Buzzy group (Table 2; $p=0.0001$).

A highly significant agreement was determined between the child-parent-researcher observers respectively in the control, ShotBlocker and Buzzy groups before (ICC=0.978; 0.969; 0.952; $p=0.0001$) and after the procedure (ICC=0.923; 0.921; 0.948; $p=0.0001$).

Table 1. Comparison of descriptive characteristics of children in the study groups (N=90).

	Groups							
	Shotblocker (n=30)		Buzzy (n=30)		Control (n=30)		Total	
Characteristics	n	X±SD	n	X±SD	n	X±SD	n	X±SD	Test Value*
Age (year)	30	9.40±1.20	30	9.10±1.70	30	9.30±1.50	90	9.30±1.50	h=0.637 p=0.727
Weight (kg)	30	30.40±4.80	30	28.70±6.80	30	30.20±5.30	90	29.80±5.70	h=1.600 p=0.445
Number of IM injections/year	30	4.0±1.40	30	3.70±1.50	30	4.10±1.80	90	3.90±1.60	h=1.570 p=0.456

**Kruskal-Wallis Test SD=standard deviation.*

Table 2. Comparison of the pain scores of the children in the intervention and control groups in terms of procedure times (N=90).

Times	Groups			Test Value*	Post-hoc analysis**
	Shotblocker[a] (n=30) X±SD	Buzzy[b] (n=30) X±SD	Control[c] (n=30) X±SD		
Before the procedure					
Child	0.13±0.35	0.17±0.46	0.20±0.48	h= 0.198 p=0.906	
Parent	0.13±0.35	0.10±0.31	0.17±0.38	h= 0.571 p=0.752	
Researcher	0.17±0.38	0.13±0.43	0.17±0.38	h=0.597 p=0.742	
After the procedure					
Child	1.23±0.68	0.23±0.50	3.00±0.91	h= 66.01 p=0.0001	c>a c>b a>b
Parent	1.20±0.66	0.20±0.48	3.00±0.87	h=67.6 p=0.0001	c>a c>b a>b
Researcher	1.27±0.64	0.20±0.48	2.97±0.81	h=69.1 p=0.0001	c>a c>b a>b

**Kruskal-Wallis Test, **Wilcoxon Test*

Table 3. Comparison of the fear scores of the children in the intervention and control groups in terms of procedure times (N=90).

Procedure Times	Groups			Test Value*	Post-hoc analysis**
	Shotblocker[a] (n=30) X±SD	Buzzy[b] (n=30) X±SD	Control[c] (n=30) X±SD		
Before the procedure					
Child	2.47±0.82	2.40±1.04	2.33 ±0.96	h=0.823 p=0.663	
Parent	2.43±0.68	2.37±1.03	2.33 ±0.96	h=0.821 p=0.664	
Researcher	2.40±0.97	2.40±1.10	2.40 ±1.04	h=0.236 p=0.889	
After the procedure					
Child	1.17±0.75	0.20±0.41	2.93 ±0.78	h= 66.4 p=0.0001	c>a c>b a>b
Parent	1.23±0.73	0.27±0.45	3.03 ±0.61	h=69.1 p=0.0001	c>a c>b a>b
Researcher	1.20±0.76	0.23±0.43	3.03 ±0.81	h=66.1 p=0.0001	c>a c>b a>b

**Kruskal-Wallis Test, **Wilcoxon Test*

Comparing fear scores of the groups

Any statistically significant difference was not found among pre-procedure fear scores of all the groups (Table 3; p>0.05).

The post-procedure fear scores of the children in the control group were higher than those of the intervention groups (Table 3; p=0.001). The lowest fear score was found in the Buzzy group (Table 3; p=0.0001).

There was a highly significant agreement between the child-parent-researcher observers respectively in the control, ShotBlocker, and Buzzy groups

Table 4. Comparison of the satisfaction levels of the children in the intervention and control groups (N=90)

		Groups						Test Value*	
		Shotblocker (n=30)		Buzzy (n=30)		Control (n=30)			
Satisfaction items		n	%	n	%	n	%	χ^2	p
Explanation before the injection	Yes	30	100.0	30	100.0	28	93.3	-	0.333
	No	0	0.0	0	0.0	2	6.7		
Child was calm during the injection.	Yes	20	66.7	30	100.0	4	13.3	59.1	0.0001
	No	10	33.3	0	0.0	26	86.7		
Method of reducing pain	Yes	30	100.0	30	100.0	11	36.7	53.3	0.0001
	No	0	0.0	0	0.0	19	63.3		
Expecting the same method following injections	Yes	26	86.7	30	100.0	7	23.3	53.7	0.0001
	No	4	13.3	0	0.0	23	76.7		
Advising the method to other parents	Yes	25	83.3	30	100.0	1	3.3	83.1	0.0001
	No	5	16.7	0	0.0	29	96.7		

**Chi-square test*

before the procedure (ICC=0.962; 0.893; 0.955; p=0.0001) and after the procedure (ICC=0.882; 0.912; 0.931; p=0.0001).

Comparing satisfaction levels of the groups

The parents' satisfaction with the pre-procedure explanation did not show any statistically significant difference (p>0.05). On the other hand, among other parental satisfaction items, the lowest satisfaction was obtained in the control group, and the highest satisfaction was observed in the Buzzy group (Table 4; p=0.0001).

DISCUSSION

Intramuscular injections are invasive interventions causing pain and fear in children [3]. Thus, it is recommended for nurses to use effective non-pharmacological methods alleviating pain and fear during intramuscular injection [10]. Reducing pain and fear during intramuscular injections directly affects child and parent's satisfaction [3]. In this study, the effectiveness of ShotBlocker and Buzzy methods was compared as regards to reducing pain and fear felt by children during intramuscular injection, as well as parental satisfaction. The groups had homogeneously distributed variables influencing the children's pain and fear scores (Table 1; p>0.05). Any statistically significant difference was not found between the pre-injection pain and fear scores of the groups (Tables 2-3; p>0.05). In addition, similar average weights of the children in the study groups (p=0.445) revealed that the dose of medication administered showed no difference between the groups.

In the current study, the ShotBlocker and Buzzy groups had lower post-procedure pain scores than the control group and those in the Buzzy group had the lowest pain score (Table 2). Various studies have reported that ShotBlocker reduces pain experienced by children due to intramuscular injection [6,8]. In the study, the ShotBlocker group experienced less pain after the injection than the control group, which was associated with the effect of the gate control theory.

The literature reports that application of the Buzzy method which includes the combined use of vibration and external cold application has an effect on relieving pain in children during venous blood sampling [1,9-11], insertion of intravenous catheter [12,13] and vaccination [3,14]. In addition, studies comparing the effectiveness of the Buzzy method in children during intramuscular injection are limited with vaccination [3,14]. This study, unlike other studies, evaluated the effectiveness of the Buzzy method in children receiving antibiotic treatment via intramuscular injection. Baxter et al. [25] stated that the Buzzy method reduced pain in children during invasive procedures using three non-pharmacological mechanisms

as gate control theory [5]; descending noxious inhibitory control [26] and distraction. In the current study, lower pain scores were observed in the Buzzy group, which was associated with the combination of these three mechanisms.

In the present study, the children in three groups had moderate level of fear before the injection. The post-procedure fear scores of the control group were higher than the intervention groups and the lowest fear score was found in the Buzzy group (Table 3). In the literature, some studies have supported that these two methods reduce anxiety in children during invasive procedures [1,12]. Based on the gate control theory, the gate is opened by anxiety and fear so that the pain perception increases [27]. For this reason, children with higher fear levels may have a higher pain response [28].

Satisfaction level is a significant parameter used for the assessment of the quality of service [29]. The study by Redfern et al. [3] revealed no significant difference between the parental satisfaction levels of control and Buzzy groups; whereas, the studies conducted with adults showed that the application of the Buzzy method increased satisfaction level in individuals [29,30]. In the study, the highest parental satisfaction was determined in the Buzzy group (Table 4). This result was associated with the fact that postprocedural pain and fear scores of the children were lower in the Buzzy group compared to the other groups.

Limitations

The first limitation of the present study is that it was not conducted as a double-blind trial since the researchers knew the group which the children were assigned to. Pain and fear scores were rated by the children, their parents, and a researcher to reduce potential researcher bias. Second limitation is that any non-pharmacological method was not used to relieve pain in the control group. Since these methods are not routinely administered in our unit, routine intramuscular injection procedures were performed for children in the control group.

CONCLUSIONS

Buzzy method was more effective in alleviating pain and fear of children and increasing satisfaction of their parents when compared to ShotBlocker method. Both ShotBlocker and Buzzy methods reduced pain and fear of children and increased satisfaction of their parents. Therefore, nurses are suggested to prefer primarily Buzzy method and then ShotBlocker method during their intramuscular injections. The use of Buzzy and ShotBlocker methods would contribute to the contemporary care of children during intramuscular injections in Turkey.

Ethics Committee Approval: An ethics committee approval and an institutional approval were obtained from the Ethics Committee of a university hospital in Turkey (IRB number 07.11.2018/139).
Conflict of Interest: The authors declare no conflicts of interest.
Funding: The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.
Informed Consent: Written informed consents of the parents and their children were obtained.

REFERENCES

1. Bergomi P, Scudeller L, Pintaldi S, Dal Molin A. Efficacy of non-pharmacological methods of pain management in children undergoing venipuncture in a pediatric outpatient clinic: a randomized controlled trial of audiovisual distraction and external cold and vibration. J Pediatr Nurs. 2018;42:e66-e72. https://doi.org/10.1016/j.pedn.2018.04.011
2. McMurtry CM, Noel M, Chambers CT, McGrath PJ. Children's fear during procedural pain: preliminary investigation of the Children's Fear Scale. Health Psychol. 2011;30(6):780-8. https://doi.org/10.1037/a0024817
3. Redfern RE, Chen JT, Sibrel S. Effects of thermomechanical stimulation during vaccination on anxiety, pain, and satisfaction in pediatric patients: a randomized controlled trial. J Pediatr Nurs. 2018;38:1-7. https://doi.org/10.1016/j.pedn.2017.09.009
4. Taddio A, Appleton M, Bortolussi R, Chambers C, Dubey V, Halperin S, et al. Reducing the pain of childhood vaccination: an evidence-based clinical practice guideline. CMAJ. 2010;182(18):1989-95. https://doi.org/10.1503/cmaj.092048
5. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. Science. 1965;150(699):971-9. https://doi.org/10.1126/science.150.3699.971

6. Guevarra AD. Efficacy of ShotBlocker in reducing pain associated with intramuscular injections in pre-school children. 2005. Retrieved from: https://www.bionix.com/healthathome/articles/efficacy-of-ShotBlocker-ma-abigail-dguevarra-md/12.04.2019.
7. Cobb JE, Cohen LL. A randomized controlled trial of the ShotBlocker for children's immunization distress. Clin J Pain. 2009;25(9):790-6. https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e3181af1324
8. Drago LA, Singh SB, Douglas-Bright A, Yiadom AY, Baumann BM. Efficacy of ShotBlocker in reducing pediatric pain associated with intramuscular injections. Am J Emerg Med. 2009;27(5):536-43. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2008.04.011
9. Baxter AL, Cohen LL, McElvery HL, Lawson ML, von Baeyer CL. An integration of vibration and cold relieves venipuncture pain in a pediatric emergency department. Pediatr Emerg Care. 2011;27(12):1151-6. https://doi.org/10.1097/PEC.0b013e318237ace4
10. İnal S, Kelleci M. The effect of external thermomechanical stimulation and distraction on reducing pain experienced by children during blood drawing. Pediatr Emerg Care. 2020;36(2):66-9. https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000001264
11. Gerçeker GÖ, Binay Ş, Bilsin E, Kahraman A, Yılmaz HB. Effects of virtual reality and external cold vibration on pain in 7 to 12-year-old children during phlebotomy: a randomized controlled trial. J Perianesth Nurs. 2018;33(6):981-9. https://doi.org/10.1016/j.jopan.2017.12.010
12. Canbulat N, Ayhan F, İnal S. Effectiveness of external cold and vibration for procedural pain relief during peripheral intravenous cannulation in pediatric patients. Pain Manag Nurs. 2015;16(1):33-9. https://doi.org/10.1016/j.pmn.2014.03.003
13. Moadad N, Kozman K, Shahine R, Ohanian S, Badr LK. Distraction using the Buzzy for children during an IV insertion. J Pediatr Nurs. 2016;31(1):64-72. https://doi.org/10.1016/j.pedn.2015.07.010
14. Canbulat Şahiner N, İnal S, Akbay AS. The effect of combined stimulation of external cold and vibration during immunization on pain and anxiety levels in children. J Perianesth Nurs. 2015;30(3):228-35. https://doi.org/10.1016/j.jopan.2014.05.011
15. Canbulat Şahiner N, Sonay Türkmen A, Açıkgöz A, Şimşek E, Kirel B. Effectiveness of two different methods during insulin injection in children with type 1 diabetes: buzzy and shotblocker. Worldviews Evid Based Nurs. 2018;15(6):464-70. https://doi.org/10.1111/wvn.12325
16. Dougal RL, Anderson JH, Reavy K, Shirazi CC. Family presence during resuscitation and/or invasive procedures in the emergency department: one size does not fit. J Emerg Nurs. 2011;37(2):152-7. https://doi.org/10.1016/j.jen.2010.02.016
17. Paul SR, Wilkinson R, Routley C. Management of respiratory tract infections in children. Nursing: Research and Review. 2014;4:135-48. https://doi.org/10.2147/NRR.S43033
18. Maria Pacifici G, Marchini G. Clinical pharmacology of ceftriaxone in neonates and infants: Effects and pharmacokinetics. Int J Pediatr. 2017;5(9):5751-77.
19. Şencan H. Sosyal ve Davranışsal Ölçümlerde Güvenilirlik ve Geçerlilik. Seçkin Yayınevi; 2005.
20. Bartley EJ, Fillingim RB. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. Br J Anaesth. 2013;111(1):52-8. https://doi.org/10.1093/bja/aet127
21. Wong DL, Hockenberry MJ. Wong's Nursing Care of Infants and Children. St. Louis:Mosby; 2003. p. 1-440.
22. Tomlinson D, von Baeyer CL, Stinson JN, Sung L. A systematic review of faces scales for the self-report of pain intensity in children. Pediatrics. 2010;126(5):11168-98. https://doi.org/10.1542/peds.2010-1609
23. Güneş ÜY, Ceylan B, Bayındır P. Is the ventrogluteal site suitable for intramuscular injections in children under the age of three? J Adv Nurs. 2016;72(1):127-34. https://doi.org/10.1111/jan.12813
24. Bindler RC, Ball JW. Clinical Skills Manual for Principles of Pediatric Nursing Caring for Children. 5th ed. United States: Pearson Education; 2011.
25. Baxter AL, Leong T, Matthew B. External thermomechanical stimulation versus vapocoolant for adult venipuncture pain: pilot data on a novel device. Clin J Pain. 2009;25(8):705-10. https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e3181af1236
26. Nahra H, Plaghki L. Innocuous skin cooling modulates perception and neurophysiological correlates of brief CO_2 laser stimuli in humans. Eur J Pain. 2005;9(5):521-30. https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2004.11.007
27. Sparks L. Taking the "ouch" out of injections for children. Using distraction to decrease pain. MCN Am J Matern Child Nurs. 2001;26(2):72-8. https://doi.org/10.1097/00005721-200103000-00005
28. Twycross A. Pain: a bio-psycho-social phenomenon- non-drug methods of pain relief. In: Twycross A, Dowden SJ, Bruce E, editor. Managing Pain in Children. United Kingdom: Blackwell Publishing; 2009. p. 29-38. https://doi.org/10.1002/9781444322743.ch3
29. Yılmaz D, Heper Y, Gözler L. Effect of the use of Buzzy during phlebotomy on pain and individual satisfaction in blood donors. Pain Manag Nurs. 2017;18(4):260-7. https://doi.org/10.1016/j.pmn.2017.03.005
30. Şahin M, Eşer İ. Effect of the Buzzy application on pain and injection satisfaction in adult patients receiving intramuscular injections. Pain Manag Nurs. 2018;19(6):645-51. https://doi.org/10.1016/j.pmn.2018.07.009

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2020;10(3):299-305
doi:10.5222/buchd.2020.49765

Özgün Araştırma / *Research Article*

Referans Bir Çocuk Hastanesine Zehirlenme Yakınması ile Başvuran Çocuk Hastaların Analizi

Analysis of Pediatric Patients Presenting to a Reference Child Hospital with Complaint of Poisoning

Gökhan Ceylan
Meliksah Keskin
Özlem Sandal
Gaffari Tunç
Nilden Tuygun
Gonca Yılmaz

ÖZ

Amaç: *Tüm dünyada farklı mortalite ve morbidite oranlarına sahip olmasına rağmen, çocukluk çağı zehirlenmesi çocukluk sağlığı sorunları arasında önemli bir yere sahiptir. Sağlık harcamalarındaki artış, yatış süresi ve zehirlenmelerin neden olduğu iş gücü kaybı dikkate alındığında sorunun yalnızca tıbbi değil aynı zamanda sosyal boyutlarının da olduğunu göstermektedir.*
Yöntem: *Hastanemize zehirlenme yakınması ile başvuran 1043 pediyatrik hastanın demografik verilerine ek olarak, başvuru öncesi müdahale, zehirlenme yeri, başvuru zamanı, ilaçlama süresi ve zehirlenme zamanı, zehirlenmeden sonra geçen süre, başvuru bulguları, hastanede kalma süresi, uygulanan tanı testleri ve tedavi yöntemleri prognozları ile retrospektif olarak değerlendirildi.*
Bulgular: *Bin kırk üç olgunun %54,5'i kadındı. Yüz otuz dokuz intihar olgusunda ise kadın oranı %82'ye yükseldi. Zehirlenme nedenleri incelendiğinde, %47,2'si ilaçlara, %41,5'i sanayi ve %5,4'ü tarımsal ürüne, %2,7'si karbon monoksite, %2,6'sı gıdaya, %0,5'i bilinmeyen faktörlerle ve %0,2'si hayvan ısırıklarına bağlı meydana gelmişti. Başvuruda en sık görülen semptom %17 olguda kusma idi. Gastrik lavaj, aktif kömür, intravenöz sıvı rejimi (%33) en sık uygulanan tedavi idi. Üç ölüm olgusundan ikisi kolşisin, biri CO zehirlenmesi nedeniyle idi.*
Sonuç: *Zehirlenmelerin tanı ve tedavisinde gelişme sevindirici olsa da, bu konudaki en doğru yaklaşım koruyucu önlemleri artırmak olacaktır. Bu standart önlemlere ek olarak, her ülke kendi epidemiyolojik çalışmasına uygun olarak öncelikler belirlemelidir. Ayrıca yüksek mortalite oranı (%22) gözönünde bulundurulursa, klinisyenlerin düşük dozlarda bile mortalite ile ilişkili olabilen kolşisin zehirlenmelerinin tanı ve tedavisinde daha dikkatli ve agresif olmalarını önerebiliriz.*

Anahtar kelimeler: *Zehirlenme, pediyatrik, kolşisin, karbonmonoksit, özkıyım*

ABSTRACT

Objective: *Although it has different mortality and morbidity rates all over the world, childhood poisoning has an important place among childhood health problems. Considering increase in health expenditures, duration of hospital stay and loss of labor caused by poisonings, the problem has not only medical but also social aspects.*
Method: *In addition to demographic data of 1043 pediatric patients admitted to our hospital with complaints of poisoning, pre-admission intervention, place of poisoning, admission time, agent and time of poisoning, time elapsed after poisoning, admission findings, hospitalization period, diagnostic tests applied and treatment modalities were evaluated retrospectively with their prognosis.*
Results: *Of the 1043 cases, 54.5% were female. Female ratio increased to 82% in 139 cases of suicide. When the causes of poisoning were examined, they occurred due to use of pharmaceutical agents drugs (47.2%), industrial (41.5%), and agricultural products (5.4%), CO (2.7%), foods (2.6%), unknown factors (0.5%), and animal bites (0.2%). Gastric-lavage, activated-charcoal, intravenous-fluid regimen (33%) were the most common treatment modalities. Two of the three mortal cases were due to colchicine, and the third one was caused by CO poisoning.*
Conclusion: *Although the development in the diagnosis and treatment of poisonings is pleasing, the most accurate approach to this issue will be to increase the protective measures. In addition to these standard measures, each country should set priorities in line with its own epidemiological study. Regarding the higher mortality rate (22%) we may suggest that clinicians should be more careful and aggressive in the diagnosis and treatment of colchicine intoxications, which can be associated with mortality even at low doses.*

Keywords: *Poisoning, pediatric, colchicine, carbon monoxide, suicide*

Received/Geliş: 19.12.2019
Accepted/Kabul: 07.08.2020
Published Online: 22.12.2020

Gökhan Ceylan
S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İzmir - Türkiye
✉ drgokhanceylan@gmail.com
ORCİD: 0000-0002-1730-6968

Ö. Sandal 0000-0003-2684-0625
S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye

M. Keskin 0000-0002-2713-3618
N. Tuygun 0000-0002-5359-4215
G. Yılmaz 0000-0002-4763-0742
S.B.Ü. Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

G. Tunç 0000-0001-7837-3948
Cumhuriyet Üniversitesi, Cumhuriyet Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sivas, 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

Tüm dünyada farklı mortalite ve morbidite oranlarına sahip olsa da çocuklarda görülen zehirlenmeler, çocukların hastaneye başvurma nedenlerinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Zehirlenmeler nedeniyle oluşan sağlık harcamalarında ve okuldan geri kalma süresinde oluşan artış ise sorunun yalnızca tıbbi olmaktan çıkıp sosyal yönlerinin de gündeme gelmesine neden olmaktadır [(1)]. Dünya genelinde kazalar incelendiğinde, 5 yaş altındakilerin %7'sinin nedeni zehirlenmeler olarak karşımıza çıkmaktadır. Çocuk ölümleri ülkelere göre incelendiğinde, bu ölümlerin gelişmiş ülkelerde %2'sinin zehirlenmelere bağlı olduğu görülürken, aynı oranın gelişmekte olan ülkelerde %5'in üzerine çıktığı saptanmıştır [(2-4)]. Günümüzde gerek günlük alışkanlıklar gerekse modern yaşamın getirdiği teknolojik yenilikler kimyasal maddelerin daha yaygın kullanımını da beraberinde getirmekte, bu da kimyasal maddelere maruziyet olasılığını günbegün arttırmaktadır [(5)].

Tüm akut zehirlenmeler incelendiğinde, zehirin alınma yolu ve alınan zehir türü hem her ülke hem de ülke içerisinde gerek bölgesellik gerekse yaşam standartlarındaki farklılıklarla ilintili olarak değişiklik göstermektedir. Açıkça görülmektedir ki bu durumda ülkelerin ve hatta bölgelerin öncelikleen sık karşılaşılan zehirlenme paternlerini belirlemesi gerekmektedir. Bir sonraki adım ise karşı karşıya kalınan tehdit ve riskler etraflıca analiz edilerek bunları ortadan kaldıracak veya azaltacak önlemlerin alınması olacaktır [(6-8)].

Bu çalışma ile referans bir çocuk hastanesine zehirlenme yakınması ile başvuran başvuran hastalarda etyoloji, tanı yöntemleri, uygulanan tedaviler ve hastaların prognozları analiz edilerek, halen çocukluk çağının önemli bir sorunu olan zehirlenme olgularına karşı oluşan terapötik nihilizmin üstesinden gelebilmek ve farkındalık yaratmak amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda, hastanemize 01 Ocak 2010-31 Aralık 2011 tarihleri arasında zehirlenme yakınması ile başvuran hastaların demografik verilerinin yanısıra geliş şekli, başvuru öncesi müdahale, etken, zehirlenme yeri, başvuru zamanı, zehirlenme zamanı, zehirlenme ardından geçen süre, başvuru bulguları, yatış süreleri, daha önce zehirlenme meydana gelip gelmediği, uygulanan tanı, tedavi modaliteleri, prognozlarıyla beraber retrospektif olarak incelenmiş ve çalışma yayınlanmadan önce girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulundan etik kurul onayı alınmıştır (11.12.2019 tarih, 2019-12/41 sayı).

İstatistiksel analizler, SPSS 15 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Öncelikle tüm sayısal ve kategorik veriler tanımlayıcı istatistik yöntemleri ile değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatisitikler; sürekli değişkenler için ± standart sapma, kategorik değişkenler için ise sayı ve yüzde olarak belirtilmiştir. Sayısal değişkenlerin dağılımları görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelenmiştir. Dağılım ölçütü olarak ortalama/SD veya ortanca/Inter quartile range (IQR) kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren sayısal verilerin karşılaştırılmasında, bağımlı ve bağımsız gruplar için Student-t testi ve ikiden çok sayıda grup analizi için tek yönlü varyans analizi; normal dağılım göstermeyen sayısal veriler için ise yerine göre Wilcoxon veya Mann-Whitney U testleri kullanılmıştır. Sürekli değişkenler bakımından grup karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis, kategorik değişkenler bakımından ise Z testi kullanılmıştır. Değerlendirmeler sonucunda p değerinin 0,05'in altında olduğu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma döneminde hastanemize toplam başvuru sayısı 261918 olup, hastanemizin acil polikliğine ise 96371 olgu başvurmuştur. Acil başvurularının toplam başvuru içerisindeki oranı %36,7 olarak hesaplanmıştır. Zehirlenme olgularının sayısı 1043 olup, acil poliklinik başvuruları arasındaki görülme sıklığı %1,08 olarak, tüm poliklinik başvuruları (n=261918) arasındaki görülme sıklığı ise %0,39 olarak hesaplanmıştır.

1043 olgunun 568'i (%54,5) kız, 475'i (%45,5) erkek olarak saptanmış, ayrıca olgular yıllara göre

ayrıldığında da kız erkek oranında farklılık gözlenmemiştir. Olguların yaşlara göre dağılımı şu şekildedir. Olguların 5 yaş ve altında olanlarının (n=766) %52,1'i kız (n=399), %47,9'u erkek (n=367) idi. Altı yaş ve üstünde olanların (n=277) %61'i kız (n=169), %39'u (n=108) erkek idi. Zehirlenmeye neden olan etkenlerin genel dağılımına bakıldığında, 492'sinin (%47,2) ilaçlara bağlı, 433'ünün (%41,5) endüstriyel ürünlerle, 56'sının (%5,4) tarımsal ürünlerle, 28'inin (%2,7) karbonmonoksitle (CO), 27'sinin (%2,6) besinlere bağlı olarak, 5'inin (%0,5) bilinmeyen faktörlere bağlı ve 2'sinin (%0,2) ise hayvan ısırıkları ile gerceklestiği saptanmıştır. İlaçla olan zehirlenmelerin (n=492), 376'sı (%76,4) tek ilaçla, 116'sı (%23,6) birden fazla ilaç ile meydana gelmiştir. Zehirlenme olayının oluş şekli incelendiğinde ise 1043 olgunun 890'ının (%85,3) kaza sonucu, 139'unun (%13,3) özkıyım nedenli, 14'ünün (%1,3) ise kötü kullanım sonuçlu olduğu saptanmıştır. Kaza ve kötü kullanım nedeniyle oluşan zehirlenmelerde cinsiyete bağlı olarak istatistiki fark saptanmazken, özkıyım nedenli olanlarda 139 olgunun 114'ü (%82) kız, 25'i (%18) erkek olarak saptanmıştır. Ayrıca özkıyım olgularının yaş ortalaması ve standart sapması 14,23±1,72 olarak hesaplanmıştır. Özkıyım olguları yaşlarına göre gruplandırıldığında ise 1'i (%0,7) 7 yaşında, 1'i (%0,7) 8 yaşında, 1'i (%0,7) 9 yaşında, 2'si (%1,4) 10 yaşında, 14'ü (%10,8) 12 yaşında, 16'sı (%11,5) 13 yaşında, 39'u (%28,1) 14 yaşında, 31'i (%22,3) 15 yaşında, 26'sı (%18,7) 16 yaşında, 7'si (%5) 17 yaşında idi. Özkıyım olgularında %92,8 ilaç (129 olgu), %2,9 tarımsal ürünler (4 olgu), %2,9 endüstriyel ürünler (4 olgu), %1,4 CO (2 olgu) etken olarak tanımlanmıştır. Tüm zehirlenmeler (n=1043) incelendiğinde, ilaca bağlı zehirlenme vakaları %47,2'lik (n=492) bir bölümü oluşturmaktaydı. İlaçlar arasında ise en sık çoklu ilaç zehirlenmeleri (n=116, %11,1), ikinci sırada non steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) (n:102, %9,8), üçüncü sırada santral sinir sistemine etkili ilaçlar (n=98, %9,4), dördüncü sıklıkta antibiyotikler (n=25, %2,4), sonrasında antihipertansifler (n=24, %2,3), tiroid hormon preperatları (n=12, %1,2) ve kolşisin (n=9, %0,9) ile zehirlenme olgularının gerçekleşmiş olduğu görüldü. Tüm zehirlenmeler içerisinde (n=1043), endüstriyel ürünler ile olan zehirlenmeler (n=433) %41,5'lik bölümü oluşturmuştu. Bu ürünlerden en sık çamaşır suyu (n=146, %14), ile gerçekleşen zehirlenmeler görülmekte idi. Ardından tiner (n=57, %5,5), yağ ve kireç çözücü (n=50, %4,8), bulaşık deterjanı (n=46, %4,4), ozon (n=14, %1,3), tuz ruhu (n=13, %1,2) ile olan zehirlenmeler gelmekteydi. Tarım ürünleri ile zehirlenmeler tüm zehirlenmeler içerisinde 56 olgu ile %5,4'lük bir oran oluşturmaktaydı.

Tarım ürünleri ile zehirlenme olgularını sırasıyla CO zehirlenmeleri 28 olgu %2,7 oranla ve besin kaynaklı zehirlenmeler 27 olgu %2,6 oranla takip etmekteydi. Öykü, klinik, fizik muayene bulguları ve laboratuvar sonuçlarının değerlendirmesi sonucunda zehirlenme olgusu olarak izlenen ancak etkenin tanımlanamadığı 5 olgu %0,5 hastanemize başvurmuştur. Bin kırk üç hastanın 660'ı (%63,3) ailesi veya bir sağlık kuruluşu tarafından herhangi bir müdahale yapılmadan hastanemize başvurmuştu. Müdahale edilen 383 (%36,7) olgu vardı. Çalışmamıza konu olan olgular zehirlenmenin gerçekleşme anından hastanemize ulaşmalarına kadar geçen süreye zarfına göre kategorize edildiklerinde en sık olayı takiben 0-1 saat içerisinde (n=499, %47,8) başvurdukları görüldü. Zehirlenme olguları olayın gerçekleştiği yere göre incelendiğinde, zehirlenme ortamının en sık ev (n=982, %94,2) olduğu görüldü. Bunu 26 olgu ile sokak (%2,5), 22 olgu ile tarla (%2,1), 10 olgu ile okul (%1), 3 olgu ile bakımevi (%0,2) izlemiştir.

Zehirlenme nedeni ile başvuran 636 olgunun (%61) başvuru anında semptom ve bulgusu yoktu. Çalışmamızda, ilaç içen olguların %%63,4'ünde, endüstriyel ürünlerle zehirlenen olguların %58,7'sinde, tarımsal ürünlerle zehirlenenlerin %87,5 inde, besin ürünleri ile zehirlenenlerin %48,1'inde başvuru anında semptom ve bulgu yok iken, CO zehirlenmelerinde bu oran %17,9'a düşmüştür ve bu istatistiki açıdan anlamlıdır ($p<0.001$). Başvuru anında en sık semptomun 177 (%17) olgu ile kusma olduğu görüldü. Bunu 91 (%8,7) olgu ile letarji, 25 (%2,4) olgu ile mide bulantısı, 23 (%2,3) olgu ile öksürük, 17 (%1,6) olgu ile sekresyon artışı, 15 (%1,4) olgu ile halsizlik, 14 (%1,3) olgu ile senkop, 9 (%0,9) olgu ile nöbet geçirme, yine 9 (%0,9) olgu ile mide bulantısı ve kusma, 5 (%0,5) olgu ile ateş, 4 (%0,4) olgu ile

hipotansiyon takip ediyordu.

Tüm olgular (n=1043) başvuru sonrası uygulamalar açısından incelendiğinde, en sık mide yıkama-aktif kömür-damar içi sıvı tedavisinin (n=344, %33) uygulandığı görüldü. Bunu 325 (%31,2) olgu ile genel izlem-monitorizasyon ve oksijen tedavisinin uygulandığı olgular izledi. İki yüz doksan (%27,8) olguya yalnızca parenteral sıvının verildiği. Kırk üç (%4,1) olguya mide yıkama-aktif kömür-antidot ve damar içi sıvı birlikte uygulandığı, 11 (%1,1) olguya yalnızca aktif kömür, 10 (%1) olguya hiperbarik O_2, 8 (%0,8) olguya yalnızca mide yıkama, 8 (%0,8) olguya yalnızca antidot, 3 (%0,3) olguya mide yıkama-damar içi sıvı, 1 (%0,1) olguya ise mide yıkama-damar içi sıvı-antidot tedavisinin uygulandığı görüldü.

Hastalara uygulanan tetkikler öncelikle ikiye ayrıldı. İlk grupta laboratuvar tetkikleri, 2. grupta ise radyolojik tetkikler ve elektrokardiyografi vardı. Yirmi dokuz hastaya hem 1. gruptan hem de 2. gruptan herhangi bir inceleme yapılmamıştı. İki yüz altmış bir (%25) olguya 1. gruptan herhangi bir uygulama yapılmazken, 127 (%12,2) olguya ise 2. gruptan herhangi bir inceleme yapılmamıştı. Yedi yüz yetmiş üç (%74,11) olguda tam kan sayımı yapıldığı, 758 (%72,67) olguya biyokimyasal incelemeler yapıldığı, 678 (%62,12) olgudan kanama profili bakıldığı, 641 (%61,45) olguya akciğer grafisi çekildiği, 627 (%60,11) olguya ayakta direkt batın grafisi çekildiği, 558 (%53,49) hastadan arter kan gazı bakıldığı ve 534 (%51,99) hastadan da EKG istendiği görüldü. Üç yüz otuz (%31,63) olguda tam idrar analizi yapıldığı, 21 (%2,01) hastaya karboksihemoglobin düzeyi bakıldığı, 16 (%1,53) olguya bilgisayarlı tomografi çekildiği, 4 (%0,38) olguda ise methemoglobin düzeyi bakıldığı saptanmıştır.

Çalışmamızda, hastaların başvuru zamanları incelendiğinde, %57,7'sinin (n=602) sabah 08,01 ile akşam 17.30 saatleri arasında, hastaların %42,3'ünün (n=441) ise 17.31 ile 08.00 saatleri arasında başvurduğu görüldü.

Hastanede yatış süreleri açısından zehirlenme olgularını incelediğimizde ise, 412 olgunun (%39,5) ayaktan tedavi edildiği, 187 olgunun (%17,9) 1 gün ve 1 günden daha kısa sürede taburcu edildiği görüldü. Yüz on dokuz olgunun (%11.4) 2 gün izlendiği, 111 olgunun (%10,6) 3 gün yatırılırak tedavi edildikten sonra taburcu edildiği, 74 olgunun (%7,1) 4 gün süre ile takip edildiğini, 47 olgunun (%4,5) 5 gün süre ile takip edildiğini, 93 olgunun (%8,9) 6 gün ve daha uzun süre ile yatırılarak takip edildiği görüldü. Çalışmamızda, hastanede ortalama yatış süresi ve standart sapması 1,77±1,98 gün, ortanca yatış süresi 1 gün en kısa 0, en uzun 34 gün idi. Çalışmamızda, kaza nedeni ile gerçekleşen zehirlenmelerin (n=890), %0,4'ünün yineleyen zehirlenme olguları olduğu, özkıyım amaçlı gerçekleşen zehirlenmelerin (n=139) ise %5,8'inin yineleyen zehirlenme olguları olduğu saptanmış ve bu fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001).

Hastanede kalış süresi ve standart sapması il içinden gelen hastalarda ortalama 1,63±1,92 gün iken, il dışından gelen hastalarda 3,2±2 gün olarak bulunmuştur.

Hastanemizde izlenen 1,043 zehirlenme olgusunun 1,036'sı (%99,3) şifa ile sonuçlanmıştır. Dört olgu (%0,4) baska hastaneye sevk edilmiş dolayısı ile akıbetinden haber alınamamıştır. Üç (%0,3) olgu ise exitus ile sonuçlanmıştır. Exitus olgularının 2'si özkıyım, 1'i kaza nedenlidir. Exitus olgularında 2 olgu ilaçla zehirlenme, 1 olgu ise CO zehirlenmesidir. İlaçla zehirlenme olgularının her ikisi de kolşisin zehirlenmesidir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre, tüm zehirlenmelerde (n=1043) ilaca bağlı olanların oranı %47,2 iken, özkıyımda ilaca bağlı olanların yüzdesi %92,8'e çıkmaktadır ve yüzdeler arasındaki bu fark istatistiki olarak anlamlıdır (p<0,01) Ayrıca çalışmamızda özkıyım olgularının ortalama hastanede kalış süresi ve standart sapması 4,06±1,94 gün, kaza ile oluşan olguların ortalama hastanede kalış süresi 1,4±1,73 gün olarak saptanmış olup, bu da anlamlı bulunmuştur (p<0,01). Aradaki bu anlamlı farkın nedeninin özkıyım olgularının genelde kaza ile alınabilecek dozdan daha fazla miktarda ilaç alımı ile gerçekleşmesi ve bu olguların çocuk psikiyatrisi kliniklerine konsülte edilmeden taburcu edilmemeleri olduğu düşünülebilir.

Çalışmamıza konu olan zehirlenmelere neden olan etkenlerin genel dağılımına bakıldığında, en sık olarak (%47,2) ilaçlara bağlı gercekleştiği saptanmıştır. Daha önce yapılan benzer çalışmalarda da Şenel-Güzel ve ark.'nın [9] çalışmasında %43,3, Ağın ve ark.'nın [6] çalışmasında, %44, Ataş ve ark.'nın [7] çalışmasında %52,8, Ödek ve ark.'nın [10] çalışmasında ise, %81,7 oranı ile ilaçlara bağlı zehirlenmeler en sık görülen etken olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda, hastaların başvuru zamanları incelendiğinde, %57,7'sinin gündüz başvurduğu görüldü. İstanbul merkezli Biçer ve ark.'nın [11] çalışmasında da benzer şekilde zehirlenme olgularının en sık 08.00-16.00 saatleri arasında (%48) başvurduğu saptanmıştır. Zehirlenme olgularının gündüz saatlerinde yoğunlaşmasının ana nedeninin günün bu kısmında çocukların uyanık olarak geçirdikleri sürenin akşama göre daha fazla olması olduğu düşünüldü.

Çalışmamıza konu olan olgularda, hastaneye olay sonrası başvurunun en sık olarak ilk 1 saat (%47,8) içinde olduğu belirlenmiştir. Sonraki 1 saatte ise hastaların %17,7'si hastaneye başvurmuştur. Toplam olarak zehirlenmeyi takip eden ilk 2 saatte olguların %65,5'i hastaneye başvurmuştur. On yıl önceki Ağın ve ark.'nın [6] çalışmasında ise, ilk bir saatte olguların ancak %29,7'sinin başvurdukları bildirilmiştir. Zehirlenme olgularında prognoz, mortalite, morbiditeyi belirleyen ana faktörün tedaviye başlama süresi olduğu göz önüne alındığında, ilk saat içinde başvuruların artmış olması oldukça ümit vericidir. Hastaneye ulaşım süresinin kısalmasında gerek ülkenin içinde bulunduğu sosyoekonomik şartlarda gelişmenin olması, sağlık merkezlerinin ülke geneline yayılması, cankurtaran veya diğer nakil araçlarına ulaşmanın kolaylaşmış olması, gerekse toplum genelinde arttırılmış bilinç düzeyine ulaşılmasının etkili olduğu düşünülmüştür.

Hastanede kalış süresi ve standart sapması il içinden gelen hastalarda ortalama 1,63±1,92 gün iken, il dışından gelen hastalarda 3,2±2 gün olup, bunlar arasındaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmuş (p<0,01), bunun il dışından hastanemize genel durumu kötü veya takibinde kötüleşebilecek hastaların nakledilmesiyle ilişkili olduğu düşünülmüştür. Benzer şekilde literatürde de uzak bölgelerden gelen hastaların daha ağır seyrettiği ve hastanede kalışlarının daha uzun olduğu bildirilmektedir [12].

Çalışmamızda, en sık semptom CO zehirlenmesi olan grupta görülmüş olup, bu açıdan literatürdeki benzerleri ile uyumludur [13].

Özkıyım olgularının ortalama hastanede kalış süresi, kaza ile oluşan olguların ortalama hastanede kalış süresine kıyasla daha kısa saptanmış olup, aradaki fark literatürdeki benzerleri gibi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,01) [14,15].

Çalışmamızda, kaza nedeni ile gerçekleşen zehirlenmelerin %0,4'ünün yineleyen zehirlenme olguları olduğu, özkıyım amaçlı gerçekleşen zehirlenmelerin ise %5,8'inin yineleyen zehirlenme olguları olduğu belirlenmiş ve bu fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001). İngiltere'de yapılan bir çalışmada, yineleyen zehirlenmelerde olguların her defasında bir öncekine nazaran daha öldürücü dozda ilaç aldıkları saptanmıştır. Ayrıca mortalite ile seyreden olgular literatürdekilerle benzer karakteristikler taşımaktadır [7,14-16].

Genel olarak hastalara uygulanan tedaviler ve antidotların güncel literatüre uyumlu olduğu görülmüştür [17-23].

Çalışmamıza konu olan çocukluk çağı zehirlenmelerinin mevsimsel dağılımı analiz edildğinde olguların %31'inin yazın başvurduğu görülmüştür. Benzer şekilde başka bir çalışmada, zehirlenme olgularının en sık yaz aylarında görüldüğü (%45,2) saptanmıştır [6]. Bu durum, söz edilen aylarda yapılan taşınma, boya, inşaat, tadilat ve temizlikler sırasında toksik maddelerin çocukların kolay ulaşabilecekleri yerlerde bulunması, kış aylarına nazaran çocuğa bakım veren kişilerin ev içerisinde daha az vakit geçirmesi, gıdaların hava sıcaklığının daha yüksek olduğu aylarda bozulmaya daha yatkın olmaları bu artışa katkıda bulunabilir şeklinde yorumlanabilir.

Zehirlenme nedenleri cinsiyet dağılımı açısından incelendiğinde kaza sonucu gerçekleşen olgularda kız/erkek oranının hemen hemen eşit olduğu, özkıyım nedenli gerçekleşen olgularda ise kızların 4,5 kat sık olduğu saptanmış olup, kaza ve özkıyım nedenli zehirlenme olgularının cinsiyet dağılımındaki bu fark istatistiki açıdan anlamlı olarak bulunmuştur (p<0,01).

Her ne kadar çalışmamız çok merkezli ve merkezler arası karşılaştırmalar hedeflenerek yapılmak istense de tek bir merkezde ve retrospektif dosya taraması şeklinde yapılabilmiştir. Ayrıca çalışma iki yıllık süreyi kapsamaktadır. Daha çok merkezli ve daha uzun süreyi kapsayacak çalışmalar bu konuda daha yararlı olabilirler.

Zehirlenmelerin tanı ve tedavisinde kaydedilen aşamalar her ne kadar memnuniyet verici olsa da bu konuda yapılacak en doğru yaklaşım koruyucu tedbirlerin arttırılması olacaktır. Zehirlenmelerin daha çok ebeveynler evde değilken gerçekleşmesinden yola çıkılırsa, zehirli maddelerin emniyetli yerlerde ve olabiliyorsa ev dışında depolanması, gerek ilaç gerekse temizlik maddeleri üreticilerinin daha üretim planlama sürecinde iken ürünlerini çocuk ve bebeklerin açamayacağı kapak ve ambalaj sistemlerini göz önünde bulundurarak üretmelerinin sağlanması için yasal ve hukuki düzenlemelerin otoriteler tarafından sağlanması, günlük hayatta ise temizlik için kullanılan ürünlerin orjinal ambalajlarından çıkarılıp gıda kutularında saklanılmaması, ailelere çocuklarının normal motor gelişimi ve alınabilecek önlemler konusunda bilgilendirilme yapılması alınabilecek başlıca önlemler olarak sıralanabilir. Adolesan yaş grubunda davranış olarak risk grubuna girebilecek çocuklar takibe alınmalı ve lüzum halinde bu adolesanlara psikiyatrik destek sağlanabilmesi için mevzuat oluşturulmalıdır. Bu yaş grubunda özellikle kızlardaki özkıyım eğilimi gözönüne alınarak dikkatli olunmalıdır. Bir yandan yukarıda söz edilen genel önlemler yaygınlaştırılırken diğer yandan da bölgesellik gösteren zehirlenme paternleri lokal olarak tanımlanmalı ve bunlara yönelik genelde uygulanması gerekmeyen özgün bölgesel çözümler de üretilmelidir.

Çalışmamızda, kolşisin ile zehirlenen toplam 9 olgudan ikisinin mortalite ile sonuçlanması bu etken ile karşılaşmanın engellenmesi konusunda yeni tedbirlere gereksinim olduğuna ve klinisyenlerin düşük dozlarda dahi mortalite ile seyredebilen kolşisin zehirlenmelerinin tanı ve tedavisinde daha dikkatli ve agresif davranmalarının gerektiğine işaret etmektedir.

Etik Kurul Onayı: Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alındı (11.12.2019-12/41).
Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından bu çalışma ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.
Finansal Destek: Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.
Hasta Onamı: Retrospektif ve anonim dizayn gereği onam gerekmemiştir.

Ethics Committee Approval: Sivas Cumhuriyet University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee approval was obtained (11.12.2019-12/41).
Conflict of Interest: The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship and/or publication of this article.
Funding: The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.
Informed Consent: Since the study design was retrospective and data were collected anonymously, informed consent was waived.

KAYNAKLAR

1. Zimmerman JL. Poisonings and overdoses in the intensive care unit: General and specific management issues. Critical Care Medicine. 2003;31(12):2794-801. https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000100123.50896.F0
2. Temple AR. Management of pediatric poisoning: part II. Pediatr Nurs. 1980;6(5):40-4.
3. Lovejoy FH, Jr. Management of pediatric poisoning: part I. Pediatr Nurs. 1980;6(5):37-9.
4. Jepsen F, Ryan M. Poisoning in children. Current Paediatrics. 2005;15(7):563-8. https://doi.org/10.1016/j.cupe.2005.08.006
5. Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, Fraser MO, Banner W. 2016 annual report of the american association of poison control centers' national poison data system (NPDS): 34th annual report. Clinical Toxicology. 2017;55(10):1072-254. https://doi.org/10.1080/15563650.2017.1388087
6. Agin H, Calkavur S, Bak M. Childhood poisoning: Evaluation of cases in the last two years. Turkiye Klinikleri J Pediatr. 2002;11(4):186-93.
7. Atas EB, Çelik T, Işgüder R, Karaaslan U, Ağın H, Yılmaz AK, et al. Evaluation of demographic characteristics in childhood poisoning cases. Behcet Uz Cocuk Hast Derg. 2014;4(1):25-30. https://doi.org/10.5222/buchd.2014.025
8. Neyzi O. Pediatri 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. 1529-53. p.
9. Şenel-Güzel I E-KA, Vidinlisan S. Çocuk acil servsisine başvu-

ran zehirlenme olgularının demografik özellikleri. Genel Tıp Derg. 2011;3(2011;21):101-7.
10. Odek C, Akca H, Erol M, Demir R, Tunc M, Aydinalp A. Çocuk yoğun bakım ünitesinde takip edilen zehirlenme olgularının demografik, epidemiyolojik ve klinik özelliklerinin geriye dönük değerlendirilmesi. J Pediatr Emerg Intensive Care Med. 2019;6(2):72-8.
11. Bicer S, Sezer S, Cetindag F, KEsikminare M, Tombulca N, Aydogan G, et al. Evaluation of acute intoxications in pediatric emergency clinic in 2005. Marmara Medical Journal. 2007;20(1):12-20.
12. Kline JN, Badolato GM, Goyal MK. Trends in Pediatric Poisoning-Related Emergency Department Visits: 2001-2011. Pediatr Emerg Care. 2019.
13. Patel SR. Toxicologic emergencies in the intensive care unit: Management using reversal agents and antidotes. Critical Care Nursing Quarterly. 2013;36(4):335-44. https://doi.org/10.1097/CNQ.0b013e3182a10cbd
14. Moon J, Chun B, Cho Y, Lee S, Jung E. Characteristics of emergency department presentations of pediatric poisoning between 2011 and 2016: A retrospective observational study in south Korea. Pediatr Emerg Care. 2018. https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000001668
15. Lee VR, Connolly M, Calello DP. Pediatric poisoning by ingestion: Developmental overview and synopsis of national trends. Pediatr Ann. 2017;46(12):e443-e8. https://doi.org/10.3928/19382359-20171121-01
16. Polat E, Tuygun N, Akca H, Karacan CD. Evaluation of the colchicine poisoning cases in a pediatric intensive care unit: Five year study. J Emerg Med. 2017;52(4):499-503. https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2016.08.019
17. White ML, Liebelt EL. Update on antidotes for pediatric poisoning. Pediatr Emerg Care. 2006;22(11):740-6; quiz 7-9.
18. Foltin G, Tunik M, Curran J, Marshall L, Bove J, van Amerongen R, et al. Pediatric nerve agent poisoning: medical and operational considerations for emergency medical services in a large American city. Pediatr Emerg Care. 2006;22(4):239-44. https://doi.org/10.1097/01.pec.0000214594.78261.65
19. Erickson L, Thompson T. A review of a preventable poison: Pediatric lead poisoning. J Spec Pediatr Nurs. 2005;10(4):171-82. https://doi.org/10.1111/j.1744-6155.2005.00034.x
20. Chesney ML. Carbon monoxide poisoning in the pediatric population. Air Med J. 2002;21(6):10-3. https://doi.org/10.1016/S1067-991X(02)70027-8
21. Clifton JC, 2nd, Sigg T, Burda AM, Leikin JB, Smith CJ, Sandler RH. Acute pediatric lead poisoning: combined whole bowel irrigation, succimer therapy, and endoscopic removal of ingested lead pellets. Pediatr Emerg Care. 2002;18(3):200-2. https://doi.org/10.1097/00006565-200206000-00013
22. Isbister G, Whyte I, Dawson A. Pediatric acetaminophen poisoning. Arch Pediatr Adolesc Med. 2001;155(3):417-9.
23. Christophersen AB, Angelo HR, Christensen HR. Therapeutic, activated charcoal to pediatric poisoning patients. Ugeskr Laeger. 2001;163(4):467.

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2020;10(3):306-8
doi:10.5222/buchd.2020.94547

Olgu Sunumu / *Case Report*

Diazoksit Tedavisine Bağlı Nadir Bir Yan Etki: Pulmoner Hipertansiyon

A Rare Side Effect of Diazoxide Therapy: Pulmonary Hipertension

Alper Hazım Gürsu
Emine Azak
Eda Mengen
Sevim Ünal
İbrahim İlker Çetin

ÖZ

Beckwith-Wiedemann sendromu tanısı konulan, hipoglisemi saptanan ve bu nedenle başlanan diazoksit tedavisine bağlı olarak pulmoner hipertansiyon gelişmiş bir yenidoğan sunulmuştur.
Otuz dört haftalık doğan, solunum sıkıntısı, hipoglisemi ve sendromik görünümü olan kız bebekte karın duvarı defekti, makrosomi, makroglossi ve hipoglisemisi olması nedeni ile Beckwith-Wiedemann sendromu düşünüldü. Açlık kan şekeri: 1 mg/dL olarak ölçüldü. Ağızdan beslenmeye, glukoz infüzyonuna, prednizolon ve daha sonra diazoksit tedavisine başlandı. İlk geliş transtorasik ekokardiyografik incelemesinde, ventriküler septal defekt, atriyal septal defekt saptanan hastanın diazoksit tedavisi altında iken yapılan kontrol ekokardiyografisinde kalp boşluklarının sağda genişlediği, triküspit kapaktan ağır yetmezlik ve pulmoner hipertansiyon geliştiği görüldü. Pulmoner hipertansiyon gelişiminin diazokside bağlı olabileceği düşünüldü. İzlemde hastanın normoglisemik olması üzerine diazoksit kesildi. Daha sonra yapılan ekokardiyografisinde sistolik pulmoner arter basıncının 20 mmHg'a gerilediği, kalp boşluklarının dengeli hale geldiği saptandı. İzlemde sorun olmayan hasta kontrollere gelmek üzere taburcu edildi.
Bu olgu sunumu ile diazoksit tedavisine bağlı PH gelişebileceği, diazoksitin kesilmesi ile PH'nın gerileyeceği, diazoksit tedavisi verilen yenidoğanlarda PH gelişimi açısından transtorasik EKO incelemesi yapılması gerektiği anımsatılmak istenmiştir.

Anahtar kelimeler: *diazoksit, pulmoner hipertansiyon, yenidoğan*

ABSTRACT

We present a newborn diagnosed with Beckwith-Wiedemann syndrome and hypoglycemia, and developed pulmonary hypertension due to initiated diazoxide treatment because of these indications. Beckwith-Wiedemann syndrome was considered due to abdominal wall defect, macrosomia, macroglossia and hypoglycemia in a 34 week newborn with respiratory distress, hypoglycemia and syndromic appearance. Blood glucose level was measured as 1 mg/dL. Oral feeding, glucose infusion, prednisolone and then diazoxide treatment were started. At the first admission transthoracic echocardiographic examination, ventricular and atrial septal defects were detected. Control echocardiography performed under diazoxide treatment, showed development of enlarged right heart chambers, severe tricuspid regurgitation, and pulmonary hypertension. The development of pulmonary hypertension was thought to be related to diazoxide treatment. Diazoxide was discontinued after the patient became normoglycemic during follow--up period. Subsequently performed echocardiography revealed that the systolic pulmonary artery pressure regressed to 20 mmHg, and cardiac chambers returned to their physiologic balance. The patient without any problem during monitorization was discharged with the recommendation to attend further controls visits. In this case report, it was aimed to be reminded that pulmonary hypertension can develop due to diazoxide treatment, and it can regress with discontinuation of diazoxide. Besides, transthoracic ECHO should be performed to check for the development of pulmonary hypertension in newborns treated with diazoxide.

Keywords: *diazoxide, pulmonary hypertension, newborn*

Received/Geliş: 29.04.2019
Accepted/Kabul: 03.11.2019
Published Online: 22.12.2020

Alper Hazım Gürsu
SBÜ Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji, Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara - Türkiye
✉ hagursu@yahoo.com.tr
ORCİD: 0000-0002-0707-2678

E. Azak 0000-0002-7841-1331
İ.İ. Çetin 0000-0001-9480-8278
SBÜ *Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji, Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye*

E. Mengen 0000-0003-1597-8418
SBÜ *Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji, Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Ankara, Türkiye*

S. Ünal 0000-0002-7863-1924
SBÜ *Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji, Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, 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

Diazoksit, persistan hiperinsülinemik hipoglisemi tedavisinde kullanılan ilk basamak ajandır. Pankreatik beta hücrelerinde sülfonilüre reseptör blokajı, potasyum kanallarının açılması ve insülin salınım inhibisyonu yolu ile bu etkisini gösterir [1]. Genellikle iyi tolere edilmesine rağmen, nadiren yaşamı tehdit eden ağır komplikasyonlara yol açabilir. Bu olgu sunumunda, Beckwith-Wiedemann sendromu tanısı konulan, hipoglisemi saptanan ve bu nedenle başlanan diazoksit tedavisine bağlı olarak pulmoner hipertansiyon gelişmiş bir yenidoğan sunulmuştur. Olgunun ailesinden imzalı bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

OLGU SUNUMU

Otuz altı yaşındaki annenin 4. gebeliğinden 3. yaşayan olarak 34 haftalıkken preeklampsi sonucu sezaryen ile 2,410 g ağırlığında doğan kız bebek, antenatal dönemde polihidroamnios ve omfalosel nedeni ile takip edilmiş. Postnatal spontan solunumu olmadığı için entübe edilmiş, apgar skoru: 6/8 olarak değerlendirilmiş. İzleminde hipoglisemi saptanmış. Omfalosel nedeni ile ameliyat edilmek için hastanemiz çocuk cerrahi bölümüne sevkedilmiş. Ameliyat sonrası Yenidoğan Servisine devredilen ve solunum sıkıntısı, hipoglisemi ve sendromik görünümü olan hastanın fizik muayenesinde cildi soluk ve ödemli, yüz görünümü kaba, dili büyük ve takipneikti. Genetik değerlendirme sonucu karın duvarı defekti, makrosomi, makroglossi ve hipoglisemisi olması nedeni ile Beckwith-Wiedemann sendromu düşünüldü. Laboratuvar incelemesinde tam kan sayımı, arteryel kan gazı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolitleri, tiroid hormonları, tam idrar tahlili ve hipoglisemi nedenine yönelik gönderilen kan aminoasitleri, laktat, piruvat, yağ asitleri, insülin, kortizol düzeyleri ve "tandem mass spektrometri" normal olarak geldi. Açlık kan şekeri: 1 mg/dL olarak ölçülen hastaya, ağızdan beslenme ve 10 mg/kg/dk.'dan glukoz infüzyonu başlandı. Hipogliseminin devam etmesi üzerine tedaviye prednizolon eklendi. Düşük doz synacten® testi sonunda adrenal yetmezlik düşünülmedi. Batın ultrasonografik (USG) incelemesinde her iki sürrenal bez doğal görünümde saptandı. Transfontanel USG'de periventriküler hafif ekojenite artışı ve kuşkulu tromboze alanlar görülmesi üzerine çekilen magnetik rezonans venografi sonucunda sol transvers sinüste kronik venöz trombüs ile uyumlu görünüm olması nedeniyle düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi başlandı. Trombofili panelinde MTHFR homozigot mutant olarak geldi. Hipoglisemi anında bakılan insülin: 11.33 µIU/mL (1,9-23), kortizol: 1,54 µg/dL (6,7-22,6), adrenokortikotropin: 8 pg/mL (0-46) gelen hastaya endokrinoloji bölümünün önerisi ile diazoksit 10 mg/kg/g başlandı. Metilprednizolon tedavisi kademeli olarak azaltılıp kesildi ve diazoksit dozu 20 mg/kg/g'ye çıkıldı. Ekokardiyografik (EKO) incelemede küçük müsküler trabeküler VSD, küçük sekundum ASD saptandı. Beş gün sonra yapılan kontrol EKO'da; kalp boşluklarının sağda genişlediği, sol ventrikül duvar kalınlıklarının hafif arttığı, triküspit kapaktan ağır yetmezlik, ASD'den iki yönlü şant bulunduğu ve pulmoner hipertansiyon (PH) geliştiği görüldü (Tablo 1). Pulmoner hipertansiyon gelişiminin diazokside bağlı olabileceği düşünüldü. Kaptopril 0,5 mg/kg/gün başlandı. Diazoksit önce 15, daha sonra 12 ve son olarak

Tablo 1. Olgunun ekokardiyografik bulgularının diazoksit tedavisine göre değişimleri.

Ekokardiyografik parametre	Diazoksit tedavisi başlanmadan önce	Diazoksit tedavisi başlandıktan sonra	Diazoksit tedavisi kesildikten sonra
Sağ ventrikül DSÇ (mm)	16	16	16
Sol ventrikül DSÇ (mm)	16	14	16
Triküspit yetmezliği derecesi	eser	ağır	eser
Triküspit yetmezlik jet akım hızı (m/sn)	2	4.4	2.3
Sistolik PAB (mmHg)	16	75-80	21

DSÇ: Diastol sonu çapı, PAB: Pulmoner arter basıncı

6 mg/kg/g'ye düşüldü. Diazoksit sıvı tutulumuna yol açtığı için tedaviye hidroklorotiazid eklendi. İzlemde hastanın normoglisemik olması üzerine diazoksit ve hidroklorotiazid tedavileri kesildi. Daha sonra yapılan EKO'da triküspit yetmezliği ve PH'nın gerilediği, kalp boşluklarının dengeli hale geldiği saptandı (Tablo 1). İzlemde sorun olmayan hasta kontrollere gelmek üzere taburcu edildi.

TARTIŞMA

Beckwith-Wiedemann sendromu 13,700 doğumda bir görülen aşırı büyüme sendromlarından biridir. Birçok anomalinin eşlik ettiği bu sendromda özellikle makroglossi, makrosomi, hemihipertrofi, karın duvarı defektleri, kulak memesinde pili oluşumu, adrenal sitomegali, pankreas hücre hiperplazisi, yenidoğan hipoglisemisi başlıca bulgulardır. Yenidoğan hipoglisemisi, yenidoğan takibinde prognozu etkileyen önemli faktörlerdendir [1,2]. Hipogliseminin nedeni çok belli olmamasına rağmen, hiperinsülineminin ana etken olduğu düşünülmektedir. Hiperinsülinemik hipoglisemi sıklığı %30-50 arasındadır. Devamlı beslenmeden parsiyel pankreatektomiye kadar değişen tedavi yöntemleri vardır. Persistan hiperinsülinemik hipoglisemi tedavisinde ilk seçenek pankreastan insülin salınımını inhibe eden diazoksiddir. Olgumuzda ise hipoglisemi anında bakılan insülin düzeyi normal olmasına rağmen, dirençli hipoglisemi nedeniyle tedaviye diazoksit eklenmiştir. Yan etkileri nadir olsa da pulmoner hipertansiyon (PH), kalp yetmezliği ve nötropeni gibi yaşamı tehdit edebilen yan etkiler görülebilir [3-7]. 2015 yılında FDA, diazoksit tedavisi gören 11 bebekte pulmoner hipertansiyon bildirildiği ve PH'nın diazoksitin kesilmesi ile çözüldüğü konusunda bir ilaç güvenliği iletişim uyarısı yayınlamıştır. Diazokside bağlı PH oluşum mekanizmasının, diazoksidin ATP duyarlı K+ kanal agonizm etkisine bağlı olduğu düşünülmüştür. Bu ilacın doğrudan toksik etkisinin bir sonucu olarak, sıvı tutulumu, kalp yetmezliği ve pulmoner düz kasların ve miyokardın hipertrofik değişiklikleri meydana gelebilir ve PH görülebilir [8-10]. Bu etkilerin diazoksitin kesilmesinden sonra kendiliğinden gerilediği bilinmektedir.

Bu olgu sunumu ile yenidoğan döneminde hiperinsülinemi olmadan gelişen hipoglisemi tedavisinde de diazoksit kullanılabileceği, diazoksit tedavisine bağlı PH gelişebileceği, diazoksitin kesilmesi ile PH'nın gerileyeceği, diazoksit tedavisi verilen yenidoğanlarda PH gelişimi açısından EKO incelemesi yapılması gerektiği anımsatılmak istenmiştir.

Çıkar Çatışması: Yoktur.
Hasta Onamı: Aileden bilgilendirilmiş hasta onamı alınmıştır.

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

KAYNAKLAR

1. Demirel F, Unal S, Çetin I. Ilker, Esen I, Araslı A. Pulmonary hypertension and reopening of the ductus arteriosus in an infant treated with diazoxideJ Pediatr Endocr Met. 2011;24:603-5. https://doi.org/10.1515/jpem.2011.238
2. Aka S, Derbent M, Sarıalioğlu F. Beckwith-wiedemann sendromu ve hepatoblastoma. Turkiye Klinikleri J Pediatr. 2010;19:359-63.
3. Çakmak A, Karazeybek AH. Beckwith-wiedemann sendromu. Turkiye Klinikleri J Pediatr. 2007;16:58-61.
4. Nebesio TD, Hoover WC, Caldwell RL, Nitu ME, Eugster EA. Development of pulmonary hypertension in an infant treated with diazoxide. J Pediatr Endocrinol Metab. 2007;20:939-44. https://doi.org/10.1515/JPEM.2007.20.8.939
5. Yildisdas D, Erdem S, Küçükosmanoğlu O, Yilmaz M, Yüksel B. Pulmonary hypertension, heart failure and neutropenia due to diazoxide therapy. Adv Ther. 2008;25:51-9. https://doi.org/10.1007/s12325-008-0049-3
6. Silvani P, Camporesi A, Mandelli A, Wolfl er A, Salvo I. A case of severe diazoxide toxicity. Paediatr Anaesth. 2004;14:607-9. https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2004.01276.x
7. Timlin MR, Black AB, Delaney HM, Matos RI, Percival CS. Development of Pulmonary Hypertension During Treatment with Diazoxide: A Case Series and Literature Review. Pediatr Cardiol. 2017;38:1247-50. https://doi.org/10.1007/s00246-017-1652-3
8. Abu-Osba YK, Manasra KB, Mathew PM. Complications of diazoxide treatment in persistent neonatal hyperinsulinism. Arch Dis Child. 1989;64:1496-500. https://doi.org/10.1136/adc.64.10.1496
9. Wang T, Zhang ZX, Xu YJ. Effect of mitochondrial KATP channel on voltage-gated K channel in 24 hour-hypoxic human pulmonary artery smooth muscle cells. Chin Med J. 2005;118:12-9.
10. Hu HL, Zhang ZX, Chen CS, Cai C, Zhao JP, Wang X. Effects of mitochondrial K channel and membrane potential on hypoxic human pulmonary artery smooth muscle cells. Am J Respir Cell Mol Biol. 2010;42:661-6. https://doi.org/10.1165/rcmb.2009-0017OC

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2020;10(3):309-14
doi:10.5222/buchd.2020.59375

Süt Çocuğunda Büllöz Mastositoz: Olgu Sunumu

Bullous Mastocytosis In Infants: A Case Report

Selim Ayvacı
Malik Ergin
Özge Besci
Canan Şule Karkiner
Davi Habif
Rana İşgüder

ÖZ

Ürtikeryal plaklar ve yaygın büller ile başvuran bir hastada akla gelecek hastalıklardan biri kutanöz mastositozdur. Büllöz impetigo, büllöz pemfigoid, immün yetmezliklere eşlik eden egzematöz döküntülerden ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Ayrıntılı anamnez ve fizik muayene ile özellikle lezyonların oluşum süreci yakından izlendiğinde, Kutanöz mastositoz tanısı daha ön planda düşünülmelidir. Fizik muayenede Darier bulgusunun saptanması yardımcı olmaktadır. Kesin tanı cilt biyopsisi ile konulabilmektedir. Bu makalede, kutanöz mastositoz tanısı alan 2,5 aylık bir olgu sunularak, ayırıcı tanı ve tedavisinde dikkat edilecek noktalar güncel litaretür eşliğinde gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: *Sütçocuğu, ürtiker, bül, mastositoz*

ABSTRACT

Cutaneous mastocytosis is one of the diseases that will be considered in the differential diagnosis of patients presenting with urticarial plaques and common bullae. Its differential diagnosis should be made among other potential conditions such as bullous impetigo, bullous pemphigoid or eczematous eruptions accompanying immune deficiencies. The close follow up of evolution of specific lesions with detailed anamnesis, and physical examination the diagnosis of cutanous mastocytosis should be considered in priority. Detection of Darier's sign is also helpful during examination. Definitive diagnosis can only be established after performing a skin biopsy. Here, we present a 2.5 month-old infant with cutanous mastocytosis and discuss differential diagnosis and therapeutic features in light of current literature.

Keywords: *Infant, urticaria, bullae, mastocytosis*

GİRİŞ

Mastositoz etkilenen organlarda mast hücrelerinin anormal artışı ile karakterize, sistemik ve kutanöz formları olan ve çocuklarda 10.000'de 1 oranında görülen bir hastalıktır [1,2].

Çocukluk çağında sıklıkla kutanöz formu gözlenir ve bu özelliği ile, sistemik bulgular gösteren ve zaman içinde ağırlaşan erişkin tutulumundan farklılık gösterir [3].

Kutanöz mastositoz 3 alt formdan oluşmaktadır. Bunlar Ürtikeria Pigmentoza (makülopapüler mastositoz), diffüz kutanöz mastositoz ve soliter kutanöz mastositomdur [2,4].

Ürtikeria Pigmentoza (ÜP) kutanöz mastositozların en sık görülen ve en iyi seyirli formu olmasına rağmen, %10'lara varan oranda anafilaksi gelişme riski nedeniyle yaşamsal önem gösterir [1,2].

Bu makalede, nadir görülmesi, ayırıcı tanısının geniş olması ve anafilaksi gelişme riski nedeniyle ilginç olan ürtikeria pigmentoza tanılı bir infant hasta sunularak ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

Received/Geliş: 16.03.2020
Accepted/Kabul: 22.05.2020
Published Online: 22.12.2020

Selim Ayvacı
SBÜ İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
slmyvc05@gmail.com
ORCİD: 0000-0001-8587-6869

M. Ergin 0000-0002-1927-9609
SBÜ İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Ö. Besci 0000-0003-3135-9617
R. İşgüder 0000-0002-6070-8196
SBÜ İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

C.Ş. Karkiner 0000-0001-6662-8288
SBÜ İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji ve İmmünolojisi Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

D. Habif 0000-0003-4711-9415
SBÜ İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji 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)

OLGU

Olgunun ailesinden aydınlatılmış onam alınmıştır.

İki buçuk aylık erkek hastanın, 3 hafta önce sol bacakta başlayan kızarıklık ve sonrasında tüm vücutta yaygın yerleşimli, cilt yüzeyinden kabarık kızarıklıklar ve sonrasında ilerleyerek içi sıvı dolu lezyonların gelişmesi üzerine dış merkeze başvurduğu, burada antihistaminik ve topikal steroid tedavileri başlandığı, ancak lezyonlarında gerileme olmadığı özellikle dokunulan bölgelerde ürtikeryal özellikte başlayıp ardından büle dönüştüğü öğrenildi.

Özgeçmişinde, olgunun miadında normal spontan vajinal yolla 3.400 g 52 cm doğduğu ve sadece anne sütü ile beslendiği öğrenildi.

Aile öyküsünden, annede alerjik rinit olduğu, anne baba arasında akrabalık olmadığı annenin ilk gebeliği olduğu, kullandığı bir ilaç olmadığı, döküntüleri başladıktan 2 hafta sonra simetikon yağı kullanmaya başladığı 15 gün öncede rutin aşı şeması içerisinde olan 2. aylık aşılarının uygulandığı öğrenildi.

Fizik muayenesinde, vücut ağırlığı 6.500 g (75-90 p), boyu 62 cm (75-90 p), baş çevresi 43 cm (90-95 p) vücut sıcaklığı 36,8°C, kardiyak nabzı 134/dk., solunum sayısı 32/dk., kan basıncı 80/50 mmHg.

Baş, boyun, gövde ve ekstremitelerde yaygın büllöz lezyonları, yeni oluşan basmakla solan kabarık ürtikeryal plakları mevcuttu (Resim 1). Ağız ve anogenital mukoza olağan. Büllerin patlaması sonrası ekskoriye alanın krutlandığı görüldü. Cilde yapılan bası ile yeni ürtikeryal lezyonlar beliriyordu. (Darier Bulgusu) (Resim 2). Mevcut büllerin kolayca patlamaması nedeniyle Nikolsky bulgusu negatif olarak değerlendirildi. Diğer sistem bulguları doğaldı.

Laboratuvar bulguları; hemoglobin: 10,4 g/dl, trombosit: 486.000/mm^3, beyaz küre: 14.900/mm^3 mutlak nötrofil sayısı: 6.720/mm^3, mutlak lenfosit sayısı: 6.460/mm^3. Periferik yaymasında atipik hücre yoktu. Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri olağan, C-reaktif proteini negatif, eritrosit sedimentasyon hızı 4 mm/saat.

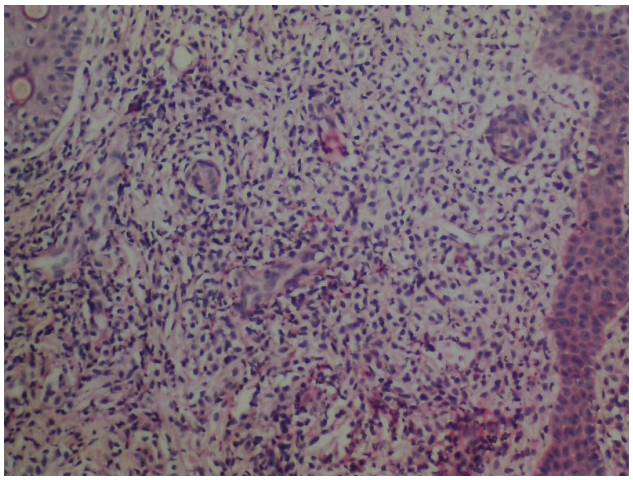
Klinik İzlem:

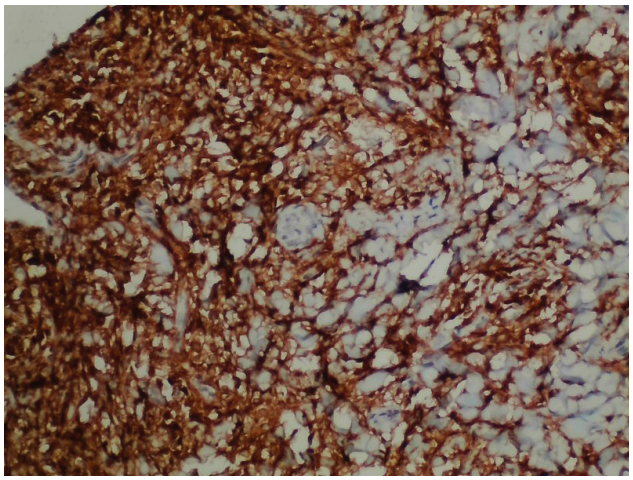
Hastada büllöz pemfigoid, büllöz impetigo, lineer IgA büllöz dermatozu ve mastositoz düşünüldü.

Bül içi sıvıdan çalışılan kültürlerinde ve kan kültüründe üreme saptanmadı. Cilt bulguları nedeni ile

Resim 1A: Yaygın büllöz, ekskoriye ve krutlu lezyonlar. B: Yaygın ve yeni oluşmuş eritemli ürtiker plakları.

Resim 2. Darier bulgusu.





Resim 3A: Dermisi tamamen dolduran hücresel infiltrasyon; epidermis tutulumu yok, H&E X100 büyütme. 3B:CD117 diffüz pozitif (spesifik bulgu), X200 büyütme.

olası primer immün yetmezlikler açısından alınan tetkikler (hemogram, immunglobulinler, lenfosit paneli) olağan saptandı.

Mastositoz ayırıcı tanısı için gönderilen serum triptaz düzeyi 59,4 ng/mL (normal: <5 ng/mL, mastositoz: >20 ng/mL) olarak belirlendi.

Enfeksiyöz nedenlere bağlı cilt lezyonları açısından enfeksiyon hastalıkları bölümüyle değerlendirildi. Enfeksiyöz nedenler düşünülmedi. Dermatoloji bölümü tarafından değerlendirilen olguda büllöz impetigo düşünüldü. Klindamisin antibiyoterapisi ve eksfolyatif lezyonlara topikal epitelizan ve antibakteriyel tedavi başlandı. Tedavinin 3. gününde cilt lezyonlarının gerilemeyip yinelemesi üzerine cilt biyopsisi planlandı.

Cilt biyopsisinde, diffüz dermoepidermal ayrılma saptandı. CD117 diffüz ve güçlü pozitif, CD68 yaygın zemin boyanması ile birlikte pozitif bulundu (Resim 3). Bu sonuç ile hasta mastositoz tanısı aldı. Sistemik tutulum açısından değerlendirilen hastanın batın ultrasonografisinde solid organ tutulumu saptanmadı. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisinde de sistemik tutulum saptanmayarak hasta kutanöz mastositoz olarak değerlendirildi. Lezyonların yerleşimi ve tipi, yanısıra diğer fizik muayene bulguları gözönünde bulundurularak diğer kutanöz mastositoz tipleri dışlanarak olguya ürtikeria pigmentoza tanısı konuldu.

İzlemde birkaç saat süren, ani başlangıçlı, kendiliğinden düzelen, ciltte kızarıklığın eşlik ettiği aralıklı ishal ve kusma atakları gözlendi ancak gaita tetkiklerinde herhangi bir özellik saptanmadı. Bu semptomların mastositoz ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Çocuk alerji bölümüne danışılan olguya ürtiker benzeri lezyonlar henüz çıkma aşamasında iken, topikal steroid uygulanması ve 0,05 mg/kg/gün iki dozda oral ketotifen başlanması önerildi. Anne ve bebeğin histamin deşarjına neden olacak ilaç ve gıdalardan (asetil salisilik asit, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, kabuklu deniz ürünleri, alkol, baharatlı gıdalar gibi) kaçınması önerildi. Anafilaksi açısından dikkatli olunması ve gerekli durumda kullanılmak üzere intramuskuler adrenalin uygulaması öğretildi ve reçete edildi.

Tedaviye başlandıktan sonra çağrıldığı poliklinik kontrolünde önceki lezyonlarda gerileme olduğu ancak az sayıda yeni lezyonların çıktığı gözlendi.

TARTIŞMA

Mastositoz, mast hücrelerinin yalnızca deride (kutanöz form) veya kemik iliği, karaciğer, dalak ve lenf bezi gibi birçok organda (sistemik tip) birikimiyle ortaya çıkan hematopoetik kök hücrenin nadir görülen bir klonal hastalığıdır [5,9].

Çocukluk yaş grubunda kutanöz mastositoz, sistemik mastositoza kıyasla daha sık görülür [4,6]. %80 oranında 1 yaş altında başlangıç göstermekte ve hastalar sıklıkla adolesan dönemde iyileşmektedir [7,8]. Tüysüz ve arkadaşlarının çalışmasında, çocukluk çağı mastositoz tanılı 21 olgu incelenmiş, ortanca başvuru yaşı 12,1 ay (1-96 ay) saptanmış, hiçbirinde sistemik tutulum belirlenmemiş ve 11 olguda 5,5±1,5 yılda lezyonların gerilediği bildirilmiştir [9].

Görülme sıklığı kesin olarak bilinmemekle birlikte, son çalışmalarda 10.000'de 1 oranında görüldüğü bildirilmiş olup, Kiszevwski ve ark. [8] yaygınlığı 500'de bir saptamıştır [1,2,10]. Serarslan ve ark.'nın [11] yaptığı bir çalışmada ise, çocukluk çağı kutanöz mastositoz görülme sıklığı 1/234 olarak bildirilmiştir.

Literatürde genel olarak olgumuza benzer şekilde erkek olgularda görülme sıklığı daha fazla bildirilmiş olup, bir çalışmada 1,5:1, başka bir çalışmada 1,8:1 olarak saptanmıştır [8,12].

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2016'da yayınladığı mastositoz sınıflamasına göre çocukluk çağı kutanöz mastositozları arasında %70-90 oranı ile en sık görülen tip ürtikeria pigmentoza olarak bildirilmiştir [2,4]. Yayınlanan olgu serileri ve derlemeler de bunu destekler niteliktedir [13-15].

Ürtikeria pigmentozada lezyonlar 1-2 cm boyutlarında, kırmızı, kahverengi, sarı görünümde olan çok sayıda uygun, plak veya nodül formunda lezyonlardır [15]. Döküntüler skar bırakmaz ancak kahverengi pigmentasyon ile iyileşebilir. Genellikle gövde ve ekstremiteler etkilenir [15]. Sürtme sonrası kaşıntılı ve dermografizm gösteren eritem, şişlik ve bül gelişimi Darier bulgusu olarak adlandırılır ve tipiktir, ancak olmaması tanıyı dışlamaz [7,15]. Mast hücrelerinin ciltte daha çok bulunması nedeni ile çocuklarda daha sık görülür [16]. Bir olgu serisinde kutanöz mastositoz tanısı konan çocuk olguların %94'ünde Darier bulgusunun pozitif saptandığı bildirilmiştir [8]. Olgumuzda nodül gözlenmemekle beraber, kırmızı maküller, cilde temas sonrası yeni ürtiker plakları ve büller geliştiği belirlendi.

Mastositoz olgularında ciltte ani kızarıklık, karın ağrısı, ishal bulantı ve kusma nadirde olsa görülebilir. Hışıltı ve senkop izlenebilir [7,15]. Olgumuzda gözlenen ciltte ani kızarıklık, kaşıntı, ishal ve kusma atakları gibi bulgular genellikle sistemik tutulum ile ilişkilendirilse de literatürde kutanöz mastositoz olgularında da bildirilmiştir [3,8,9].

Çocukluk çağı kutanöz mastositoz tanılı olgularda anafilaksi görülme sıklığı, genel pediatrik popülasyondan yüksek, erişkin mastositozundan düşük saptanmıştır (%1,5-9) [1,2,17,19]. Yapılan iki çalışmada, anafilaksi gelişiminde, en sık idiopatik nedenler (%60-72), ikinci sıklıkta ise besinler (%9-20) saptanmıştır [18].

Kutanöz mastositoz olgularında serum triptaz düzeyi ölçümü tanıyı destekleyen bir laboratuvar yöntemidir ve sıklıkla normalden yüksek, ancak 20 mcg/l altında saptanır [4,20]. Bu değerin üzerinde saptanan sonuçlar genellikle sistemik mastositoz seyrinde saptanır ve minör tanı kriteridir [21]. Ancak, 20 ng/ml üzerinde değerler yaygın deri tutulumu olan kutanöz mastositozlu olgularda da saptanabilir [22]. Olgumuz, saptanan yüksek serum triptaz düzeyi (59,4 ng/ml) nedeniyle sistemik tutulum açısından değerlendirildi. Ancak, sistemik tutulumu destekleyen bulgu saptanmadı. Triptaz düzeyindeki bu yükseklik yaygın deri tutulumu ile ilişkilendirildi. Kutanöz mastositoz tanılı 173 çocuk olguda serum triptaz düzeyi yüksek saptanmış olup, hiçbir olguda sistemik mastositoz ile ilişkili bulgu saptanmamıştır [23].

Çocukluk çağı kutanöz mastositoz olgularında çok çeşitli cilt lezyonlarının olması ayırıcı tanıyı zorlaştırmaktadır. Enfeksiyöz, alerjik ve immünolojik nedenler ekarte edildikten sonra, tanı için cilt biyopsisi yapılması gereklidir [17]. Cilt biyopsisinde, mast hücresi yüzey membranında eksprese edilen, kök hücre büyüme faktörü (SCF) için yüzey reseptörü olan c-kit'in (CD117) yanı sıra CD68 ve CD2 gibi hücre yüzey membran fenotip işaretleyicilerinin ekspresyonunun ciltte gösterilmesi önerilmektedir. Genellikle toluidine blue pozitif saptanır [15,24,25]. Hastamızdan alınan cilt biyopsi örneklerinde toluidine blue ve giemsa yanında c-kit ile gerçekleştirilen immünhisto-

kimyasal incelemede mast hücreleri gösterilmiştir.

Ürtikeria pigmentozanın izleminde dikkat edilmesi gereken, hem hastalığın alevlenmesinin hem de anafilaksi gelişiminin önlenmesi bakımından yaşamsal önem gösteren bazı önlemler tanımlanmıştır. Bu amaçla aşırı sıcak banyodan, ani ısı değişimlerinden, derinin sert şekilde ovalanmasından, anksiyeteden, aspirin, steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar, kodein, morfin, meperidin, kas gevşeticiler, volatil anestezikler, alkol, öksürük ilaçları (destrometorfan, dimemorfan), vankomisin, iyot içeren radyokontrast maddeler gibi ilaçlardan sakınılması gerektiği konusunda hasta ve yakınları bilgilendirilmelidir [1,15]. Yine aşılar, dental işlemler, cerrahi uygulamalar ve endoskopik girişimler de mastositozu tetikleyebilir [15]. Hastamıza benzer şekilde Bankova ve ark.'nın [26] bildirdiği 5 aylık bir erkek hastada, 4. ay aşılarından 12 saat sonra kolik karın ağrısı ve 24 saat sonrasında büllöz kaşıntılı ürtikeryal lezyonların geliştiği saptanmış, yapılan cilt biyopsisi sonucu kutanöz mastositoz tanısı konulmuştur.

Ürtikeria pigmentozada yoğun tedavi gerekliliği oldukça nadirdir. Kaşıntı, kızarıklık, ürtiker ve taşikardi gibi bulgularda H1 histamin antagonistlerinin yararlı olduğu gösterilmiştir. Gastrik hipersekresyon ve mastositoz ilişkili peptik ülser tedavisi için ranitidin gibi H2 antagonistler kullanılabilir. Oral kromolin sodyumun bazı çocuklarda ishal, karın ağrısı, bulantı, kusma ve kutanöz semptomlarda yararlı olduğu kanıtlanmıştır [15,27]. Bir olgu sunumunda, büllöz mastositozu olan bir çocuğa sodyum kromolin ile ketotifen kombinasyonu uygulanmış ve cilt ile gastrointestinal bulgularına dramatik yanıt alınmıştır [27]. Aynı şekilde suda çözünen sodyum kromolin krem ve su bazlı losyonları da kaşıntı ve lezyonları azaltmada etkileri kanıtlanmıştır. Kromolin sodyuma yanıtsız anjioödem ve karın ağrılarında sistemik kortikosteroidler kullanılabilir. Yaşamı tehdit eden mast hücre mediatör salınımı atakları geçiren bazı hastalarda ve diffüz kutanöz mastositozda oral PUVA (psoralen ve ultraviyole A) tedavisinin yararlı olabileceği bildirilmiştir [9,13-15,24]. Hastamıza başlanan topikal steroid ve oral ketotifen tedavisi ile mevcut lezyonlar gerilemiş ancak az da olsa yeni lezyonların çıktığı gözlenmiştir.

Sonuç olarak, ürtikeria pigmentoza, nadir görülmesi, cilt tutulumu ile birlikte seyreden pek çok hastalık ile karışabilmesi ve anafilaksi gelişme riski nedeniyle akılda tutulması gereken önemli bir kutanöz mastositoz türüdür.

Çıkar Çatışması: Yoktur.
Hasta Onamı: Alındı.

Conflict of Interest: None.
Informed Consent: Receipt.

KAYNAKLAR

1. Kaya Akış H, Çevirgen CB, Koçak M, Canpolat F, Gönül M, Gökçe A. On Bir Aylık Kız Bebekte ÜrtikeryaPigmentosa: Olgu Sunumu. Turk J Dermatol. 2015;9:96-8. https://doi.org/10.4274/tdd.2010
2. Özdemir P . Çocukluk Çağı Mastositozunun Tanı ve Tedavisine Güncel Bakış. Klinik Tıp Pediatri Dergisi. 2018;10:17-11.
3. Caplan RM. Thenaturalcourse of urticariapigmentosa. Analysis andfollow-up of 112 cases. Arch Dermatol. 1963;87:146-57. https://doi.org/10.1001/archderm.1963.01590140008002
4. Hartmann K, Escribano L, Grattan C, Brockow K, Carter MC, Alvarez-Twose I, et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma&Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2016;137:35-45. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.08.034
5. Sotlar K, Colak S, Bache A, et al. Variable presence of KIT (D816V) in clonal haematological non-mast cell lineage diseases associated with systemic mastocytosis (SMAHNMD). J Pathol. 2010;220:586-95. https://doi.org/10.1002/path.2677
6. Hartman K, Metcalfe DD. Pediatric mastocytosis. Hematol Oncol Clin North Am. 2000;14:625-40. https://doi.org/10.1016/S0889-8588(05)70299-9
7. Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Dermatology: 2-Volume Set, 2nd ed., Mosby, 2008. p.1845-53.
8. Kiszewski AE, Durán-Mckinster C, Orozco-Covarrubias L, Gutiérrez-Castrellón P, Ruiz-Maldonado R. Cutaneous mastocytosis in children: a clinical analysis of 71 cases. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2014;18:285-90. https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2004.00830.x
9. Tüysüz G, Özdemir N, Apak H, Kutlubay Z, Demirkesen C, Celkan T. Çocukluk çağı mastositoz olgularımız: Tek merkez sonuçları. Türk Pediatri Arşivi. 2015;50:108-13. https://doi.org/10.5152/tpa.2015.2332
10. Le M, Miedzybrodzki B, Olynych T, Chapdelaine H, Ben-Shoshan M. Natural history and treatment of cutaneous and systemicmastocytosis. PostgraduateMedicine. 2017;129:896-901. https://doi.org/10.1080/00325481.2017.1364124
11. Serarslan G, Atik E, Canda S. Çocuklarda kutanöz mastositoz: Demografik, klinik ve histopatolojik bulgular. Türk Dermatoloji

Dergisi. 2008;2:69-72.
12. Ben-Amitai D, Metzker A, Cohen HA. Pediatric cutaneous mastocytosis: a review of 180 patients. Isr Med Assoc J. 2005;7:320-22.
13. Ölmez D, Babayiğit A, Uzuner N, Karaman Ö, Duman M, Kumral A, et al. Çocukluk çağında ürtikeria pigmentoza: İki olgu sunumu. DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2007;21:49-53.
14. Tamay Z, Özçeker D. Çocuklarda deri mastositozuna güncel yaklaşım. Türk Pediatri Arşivi. 2016;51:123-7. https://doi.org/10.5152/TurkPediatriArs.2016.2418
15. Castells M, Metcalfe DD, Escribano L. Diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children. American Journal of Clinical Dermatology. 2011;12:259-70. https://doi.org/10.2165/11588890-000000000-00000
16. Kasper CS, Tharp MD. Quantification of cutaneous mast cellsusingmorphometricpointcountingand a conjugatedavidinstain. J Am Acad Dermatol. 1987;16:326-31. https://doi.org/10.1016/S0190-9622(87)70044-9
17. Haşlak F, Özçeker D, Tamay Z. Sütçocuğunda ender bir döküntü nedeni: Kutanöz Mastositoz. Çocuk Dergisi. 2014;14:116-20.
18. Matito A, Carter M. Curr Allergy Asthma Rep. 2015;15:22. https://doi.org/10.1007/s11882-015-0525-1
19. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patientswithmastocytosis: a study on history, clinicalfeaturesandriskfactors in 120 patients. Allergy. 2008;63:226-32. https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01569.x
20. Heide R, van Doorn K, Mulder PG, van Toorenenbergen AW, Beishuizen A, de Groot H, et al. Serum tryptase and SCORMA (SCORing Mastocytosis) Index as disease severity parameters in childhood and adult cutaneous mastocytosis. Clin Exp Dermatol. 2009;34:462-8. https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2008.03005.x
21. Valent P, Horny HP, Escribano L, Longley BJ, Li CY, Schwartz LB et al. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensusproposal. Leuk Res. 2001;25:603-25. https://doi.org/10.1016/S0145-2126(01)00038-8
22. Gürkan A, Arda N, Akpınar Tekgündüz S, Toprak Ş, Özmen S. Çocuklarda kutanöz mastositoz: 41 hastanın retrospektif analizi. Turkiye Klinikleri J Dermatol. 2016;26:10-4. https://doi.org/10.5336/dermato.2015-44929
23. Hannaford R, Rogers M. Presentation of cutaneous mastocytosis in 173 children. Australas J Dermatol. 2001;42:15-21. https://doi.org/10.1046/j.1440-0960.2001.00466.x
24. Heide R, Tank B, Oranje AP. Mastocytosis in childhood. Pediatr Dermatol. 2002;19:375-81. https://doi.org/10.1046/j.1525-1470.2002.00110.x
25. Sotlar K, Escribano L, Landt O, Möhrle S, Herrero S, Torrelo A et al. One-step detection of c-kit point mutations using peptide nucleic acid-mediated polymerase chain reaction clamping and hybridization probes. The American Journal of Pathology 2003;162:737-46. https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63870-9
26. Bankova LG, Walter JE, Iyengar SR, Lorenzo ME, Hornick JL, Castells MC. Generalized bullouse ruption after routine vaccination in a child with diffuse cutaneous mastocytosis. J Allergy Clin Immunol: In Practice. 2013;1:94-6. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2012.08.008
27. Haustein UF, Bedri M. Hautarzt. 1997;48:127. https://doi.org/10.1007/s001050050559

YAZAR DİZİNİ / AUTHOR INDEX

Cilt 10, 2020

A
Ağın H, 203
Ağralı N, 15
Ahiskalioğlu A, 177
Ahiskalioğlu EO,177
Akan O, 127
Akısü M, 94
Akışın Z, 210
Akkaya G, 120
Aksu Uzunhan T, 127
Aktaş E, 290
Aktaş S, 65
Aktuğ T, 22
Al S, 197
Altun Köroğlu Ö, 94
Anal Ö, 15
Anık A, 231,239
Anık A, 239
Asilsoy S, 15,197
Atay Y, 120
Ateş İ, 177
Ateş U, 22
Atmış B, 82
Ayaz A, 127
Aydın C, 25
Aydın G, 156
Aydın ME, 177
Aykanat Girgin B, 290
Ayvacı S, 309
Azak E, 306

B
Bahadır K, 22
Bakiler AR, 71
Balaban Berber İB, 239
Becerir T, 33
Bekem Soylu Ö, 143
Besci Ö, 309
Bilaç Ö, 8
Bilen C, 120
Bingöl-Koloğlu M, 22
Birol İE, 65
Bozkurt PS, 156
Bulut G, 210
Burhan BY, 190
Cabbaroğlu G, 156

C
Can N, 94
Canıtez Y, 260
Cengiz A, 251
Cevizli D, 82
Ceylan G, 299
Ceylan O, 164

Ç
Çağlar Ö, 164,177
Çakar N, 104
Çakır A, 281
Çakmak M, 22,156
Çalıbaşı Koçal G, 61
Çalkavur Ş, 143
Çekic, 260
Çelik E, 231
Çelik EC, 177
Çelik K, 143
Çelik SM, 177
Çelik T, 1,239
Çetin İİ, 104,306
Çetin N, 225
Çiçek F, 260
Çubukçu D, 47

D
Demir E, 274
Demircan T, 71
Devrim F, 170
Dikeç G, 8
Dinçel N, 170
Dindar H, 22
Diniz G, 65
Doğan GM, 239

E-F
Emiroğlu M, 25
Erbay RH, 156
Ergin M, 309
Ergun E, 22
Erturk B, 127
Eşki A, 274
Fırıncı B, 177

G
Gazeteci Tekin H, 267
Gençler A, 225
Girişgen İ, 33
Gözen D, 290
Gülen F, 274
Güler M, 104
Gülhan B, 40
Güngör A, 190
Güntürk S, 156
Gürbüz G, 210
Gürsu AH, 306
Güven B, 71
Güvenir T, 53

H-I
Habif D, 309
Harputluoğlu N, 1,239
Irk T, 143

K
Kağnıcı M, 267
Kalaycı M, 150
Kaleli İ, 33
Kanık Yüksek S, 40
Karaali C, 25
Karabay Bayazıt A, 82
Karadağ N, 251
Karadeniz C, 71
Karagöl C, 190
Karalı Y, 260
Karaman Y, 156
Karaoğlu P, 47
Karkiner CŞ, 309
Kartal Ö, 274
Keskin M, 299
Khanmammadov F, 22
Kılınç D, 290
Kırbıyık Ö, 267
Kocaöğüt Erol E, 94
Koçoğlu M, 190
Köse E, 267
Köse M, 267
Köse SŞ, 15
Küçüker H, 260
Kültürsay N, 94

M
Melek E, 82
Mengen E, 306

N
Nacaroğlu HT, 77
Narin N, 71

O
Oğuz G, 33
Olukman Ö, 87,143
Onay H, 267
Ozyavuz Çubuk P, 127

Ö
Öden Akman A, 190
Önal SÇ, 251
Öncel D, 281
Öncel G, 281
Öniz H, 65
Özdemir TR, 127,267
Özen B, 267
Özer NG, 111
Öztan MO, 156
Özün SC, 33

P
Pakdemirli A, 61

S
Sandal Ö, 299
Sapan N, 260
Sayan A, 25
Serim Demirgören B, 53
Sert İ, 25
Sığırcı A, 251
Sorguç Y, 210
Sözduyar S, 22

Ş
Şen B, 53
Şenol H, 33
Şimşek O, 53

T
Taşolar S, 251
Tekgül N, 136
Terek D, 94
Tuncer O, 120
Tunç G, 299
Tuygun N, 299

U
Ulubaba HE, 251
Ustun M, 25
Uyanık B, 127
Uygur Ö, 94
Uzunoğlu G, 8

Ü
Ünal S, 306
Ünalp A, 210,267
Ünüvar T, 239

V
Vergin C, 65
Vural F, 111

Y
Yağmurlu A, 22
Yalaz M, 94
Yalçın Baltacı N, 94
Yekeler Rİ, 77
Yıldırım HT, 177
Yıldırım Sarı H, 87
Yılmaz G, 299
Yılmaz Ü, 239,267
Yüce Ayhan F, 203
Yücel G, 87
Yüksel S, 33

KONU DİZİNİ

A
Adölesan, 8,25
Ağrı, 290
Ağrı, 87
Aile, 1,111
Akciğer dışı, 40
Akut bronşiolit, 190
Alerjen, 197
ALG1, 267
ALG3, 267
Alloimmünizasyon, 203
Anomali, 71
Antibiyotik direnci, 33
Astım bilgi seviyesi, 260
Astım, 260
Aşikar difüzyon katsayısı, 251
Atopi, 15
Atopik dermatit, 77,197

B
Basınç ülseri, 94
Besin alerjisi, 197
Beyin tümörü, 251
Biküspit aort kapağı, 120
Braden Q, 94
Buzzy, 290
Bül, 309

C
CDG, 267
COG4, 267

Ç
Çocuğun cinsel istismarı, 53
Çocuk, 1,22,33,40,71,104,111,197,210,245
Çocuk, tiroid fonksiyon testleri, 231
Çocukluk çağı kanserleri, 61
Çocukluk çağı, 77,184
Çürük, 219

D
Demir birikimi, 281
Diazoksit, 306
Direkt hiperbilirubinemi, 143
Doğumsal böbrek ve üriner sistemin anomalileri, 225
DOLK, 267
Doty tamiri, 120
Duchenne müsküler distrofi, 127

E
Ebeveyn, 8,177
Eğitim düzeyi, 260
Ekokardiyografi, 71
Enterik duplikasyonlar, 22
Epilepsi, 210
ERG, 65
Ergenlik, 136
Etiyoloji, 143,245
ETS, 65
Evde bakım, 111

G
Geçici, 239
Genel anestezi, 156
Grup terapisi, 136

H
H. pylori, 184
Hashimoto tiroiditi, 231
Hasta memnuniyeti, 25
Hava yolu, 156
Hemşirelik, 111
Hipertansiyon, 104
Hirschsprung's hastalığı, 164
Histopatoloji, 184

I-İ
IgA eksikliği, 15
ISAAC çalışması, 15
İmmünhistokimyasal çalışma, 164
İnfant, 82
İngüinal herni, 177
İntramüsküler enjeksiyon, 290
İstenmeyen etkiler, 203
İyileşme, 53

K
Kaba motor fonksiyon, 47
Kaletinin, 164
Kalıcı, 239
Kandida, 219
Kanguru bakımı, 82
Karaciğer demir birikimi, 281
Karaciğer fonksiyon testleri, 143
Karbonmonoksit, 299
Kardiyak demir birikimi, 281
Karvakrol, 61
Katarakt, 150
Ketojenik diyet, 210
Kızamık, 150
Kolşisin, 299
Konjenital glikozilasyon defektleri, 267
Konjenital hipotiroidi, 231
Konjenital, 71
Koroner, 71
Körlük, 150
Kreatin kinaz, 127
Kuadratus lumborum bloğu, 177

L
Laparoskopi yardımlı cerrahi, 22
Laparoskopi, 22
Laringoskopi, 156
Lumberg flep, 25

M
Maksimum idrar akış hızı, 170
Manyetik rezonans görüntüleme, 251,281
Mastositoz, 309
Maternal obezite, 225
Memnuniyet, 290
Metabolik bozukluk, 82
Minimal invaziv cerrahi, 25
MPI, 267

N
Nefroblastom, 65
Nöroblastoma, 61
Nörogelişimsel tedavi, 47
Nöromüsküler bulgular, 127

O
Obezite, 136
Ortalama idrar akış hızı, 170
Ortam terapisi, 53

Ö
Ölçümler, 156
Özkıyım, 299
Özofagus atrezisi, 274

P
Parenteral beslenme, 210
Pediyatrik, 156,299
Pediyatrik palyatif bakım, 1,245
Pediyatrik yoğun bakım, 190
Piyelonefrit, 33
PMM2, 267
Postoperatif analjezi, 177

Prediyaliz kronik böbrek hastalığı, 104
Proliferasyon, 61
Pumoner hipertansiyon, 306

R
Rehabilitasyon, 47
Respiratuar distres, 190
Risk faktörleri, 225
ROP, 150
Ruhsat hastalık, 8

S-Ş
Sağlık profesyonelleri, 1
Sakrokoksigal pilonidal sinüs, 25
Serebral palsi, 47
Sıklık, 184
Sialotransferrin elektroforezi, 267
Sol ventrikül kitle indeksi, 104
Solunum sistemi komplikasyonları, 274
Stigma, 8
Supravalvüler aort darlığı, 120
Susam alerjisi, 77
Sütçocuğu, 309
Ş-EÇÇ, 219

T
Talasemi majör, 281
Tekrarlayan ağrı, 87
Trakeoözofageal fistül, 274
Transfüzyon, 203
Transkripsiyon faktörü, 65
Travma, 150
Tüberküloz, 40
Tüm ekzom dizileme, 127

U-Ü
Ultrasonografi, 177
Üriner sistem taş hastalığı, 82
Üroflovmetri, 170
Ürtiker, 309

V
Vücut kitle indeksi (VKİ), 136

W
Wilms tümörü, 65

Y
Yanık, 111
Yataklı tedavi, 53
Yeni nesil dizi analizi, 267
Yeni nesil dizileme, 127
Yenidoğan, 87,94,143,306
Yüksek akımlı nazal kanül oksijen, 190

Z
Zehirlenme, 299
Zor, 156

SUBJECT INDEX

Volume 10, 2020

A
Acute bronchiolitis, 190
Adolescent, 8,25,136
Adverse reactions, 203
Airway, 156
Alerjen, 197
ALG1, 267
ALG3, 267
Alloimmunization, 203
Anomalies, 71
Antimicrobial resistance, 3
Apparent diffusion coefficient, 251
Asthma knowledge level, 260
Asthma, 260
Atopic dermatitis, 77,197
Atopy, 15
Average urinary flow rate, 170

B
Besin alerjisi, 197
Bicuspid aortic valve, 120
Blindness, 150
Body mass index (BMI), 136
Braden Q, 94
Brain tumor, 251
Bullae, 309
Burn, 111
Buzzy, 290

C
Calretinin, 164
Candida, 219
Carbon monoxide, 299
Caries, 219
Carvacral, 61
Cataract, 150
CDG, 267
Cerebral palsy, 47
Child sexual abuse, 53
Child, 1,22,111,197,231,245
Childhood, 77,184
Children, 33,40,71,104,210,290
COG4, 267
Colchicine, 299
Congenital disorder of glycosylation, 267
Congenital hypothyroidism, 239
Congenital kidney and urinary system anomalies, 225
Congenital, 71
Conjugated hyperbilirubinemia, 143
Coronary, 71
Creatine kinase, 127

D
Diazoxide, 306
Difficult, 156
DOLK, 267
Doty repair, 120
Duchenne muscular dystrophy, 127

E
Echocardiography, 71
Education level, 260
Enteric duplications, 22
Epilepsy, 210
ERG, 65
Esophageal atresia, 274
Etiology, 143,245
ETS, 65
Extrapulmonary, 40

F
Family, 111
Frequency, 184

G
General anesthesia, 156
Gross motor function, 47
Group therapy, 136

H
H.pylori, 184
Hashimoto thyroiditis, 231
Health prfessionals, 1
Hepatic iron, 281

High-flow nasal cannula oxygenation, 190
Hirschsprung's disease, 164
Histopathology, 184
Home care, 111
Hypertension, 104

I
IgA deficiency, 15
Immunhistochemical assay, 164
Improvement, 53
Infant, 82,309
Inguinal hernia, 177
Inpatient treatment, 53
Intramuscular injection, 290
Iron overload, 281
ISAAC study, 15

K
Kangaroo care, 87
Ketogenic diet, 210

L
Laparoscopy, 22
Laparoscopic assisted surgery, 22
Laryngoscopy, 156
Left ventricular hypertrophy, 104
Limberg flap, 25
Liver function tests, 143

M
Magnetic resonance imaging, 251,281
Mastocytosis, 309
Maternal obesity, 225
Maximum urinary flow rate, 170
Measles, 150
Measurements, 156
Mental disoder, 8
Metabolic disease, 82
Milieu therapy, 53
Minimally invasive surgery, 25
MPI, 267
Myocardial iron, 281

N
Neonate, 143
Nephroblastoma, 65
Neuroblastoma, 61
Neurodevelopmental treatment, 47
Neuromuscular manifestations, 127
Newborn, 87,94,206
Nex-generation sequence analysis, 267
Nex-genaration sequencing, 127
Nursing, 111

O
Obesit, 136

P
Pain, 87,290
Parental satisfaction, 177
Parenteral nutrition, 210
Parents, 1
Parents, 8
Patient satisfaction, 25
Pediatric cancer, 61
Pediatric intensive care, 190
Pediatric palliative care, 1,245
Pediatrics, 156,299
Permenant, 239
PMM2, 267
Poisoning, 299
Postoperative analgesia, 177
Predialysis chronic renal disease, 104
Pressure söre, 94
Proliferation, 61
Pulmonary hypertension, 206
Pyelonephritis, 33

Q
Quadratus lumborum block, 177

R
Recurrent pain, 87
Rehabilitation, 47
Respiratory distress, 190
Respiratory system complications, 274
Risk factors, 225
ROP, 150

S
S-ECC, 219
Sacrococcygeal pilonidal sinüs, 25
Satisfaction, 290
Sesame allergy, 77
Sialotransferrin electrophoresis, 267
Stigma, 8
Suicide, 299
Supravalvular aortic stenosis, 120

T
Thalasemia major, 281
Thyroid function tests, 231
Tracheoesophageal fistula, 274
Transcription factor, 65
Transfusion, 203
Transient, 239
Trauma, 150
Tuberculosis, 40

U
Ultrasonography, 177
Urinary system stone disease, 82
Uroflowmetry, 170
Urticaria, 309

W
Whole exome sequencing, 127
Wilms tumor, 65